



ESPAÑA

ES	(11) NUMERO	A1
	(21) 455.068	
	(22) FECHA DE PRESENTACION	
	14-1-77	

PATENTE DE INVENCION

(30) PRIORIDADES:	(32) FECHA	(33) PAIS
(31) NUMERO		
649.901	16-1-76	Estados Unidos
726.295	24-9-76	" "
655.842	6-2-76	" "
727.362	27-9-76	" "
720.801	9-9-76	" "

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D//A01N	(52) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
--------------------------	--	--

(54) TITULO DE LA INVENCION  
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE CICLOALCANAPIRAZOLES.

(71) SOLICITANTE (S)  
E. I. DU PONT DE NEMOURS AND COMPANY.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE  
Wilmington, Delaware, Estados Unidos.

(72) INVENTOR (ES)  
STEVEN JEROME GODDARD y ANTHONY DAVID WOLF, ambos de nacionalidad estadounidense.

(73) TITULAR (ES)

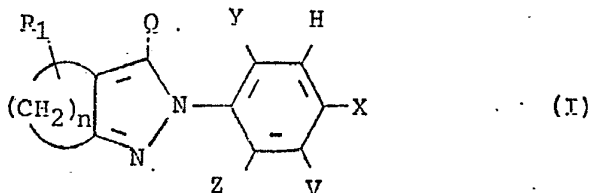
(74) REPRESENTANTE  
DON BERNARDO UNGRIA GOIBURU

1

RESUMEN DE LA INVENCION

Alcanapirazoles sustituidos herbicidas de fórmula:

5



donde

- n es 3, 4 o 5;
- Q es  $-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{O}-\text{CH}_3$  o  $-\text{S}(\text{O})_m-\text{CH}_3$ , donde m es 0, 1 o 2;
- $R_1$  es H o  $-\text{CH}_3$ ;
- V es H, F, Cl u  $-\text{OR}$ , donde R es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;
- X es F, Cl, Br, I,  $-\text{CN}$  u  $-\text{OCH}_3$ ;
- Y es H, F o Cl y
- Z es H o F;

10

15

con las condiciones de que:

20

25

- (a) cuando n es 3,  $R_1$  es H;
- (b) cuando n es 5, Y es H o F, X es F, Cl o Br, cada uno de los grupos  $R_1$ , Z y V es H y m es 0;
- (c) cuando Q es  $-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{OCH}_3$  o  $-\text{SCH}_3$  y V es F o Cl, X es F, Cl o Br y Z es H;
- (d) cuando Q es  $-\text{CH}_3$  y V es  $-\text{OR}$ , X e Y son ambos Cl y Z es H;
- (e) cuando Q es  $-\text{CN}$ , V es H, F, Cl u  $-\text{OCH}_3$ ;
- (f) cuando Q es  $-\text{CN}$  y V es  $-\text{OCH}_3$ , X e Y son ambos Cl y Z es H;
- (g) cuando Q es  $-\text{OCH}_3$  o  $-\text{SCH}_3$ , V es H, F o Cl y
- (h) cuando Q es  $-\text{S}(\text{O})\text{CH}_3$  o  $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ , Y es F y V, Y Z son ambos H.

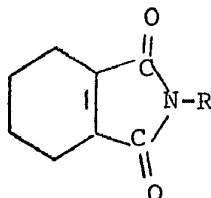
30

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Recientemente, en la publicación de patente alemana

1 2.165.651, se ha descrito un grupo de isoindol-1,3-dionas  
que son útiles como herbicidas. La fórmula general de las  
isoindol-1,3-dionas descritas en la patente alemana es la  
siguiente:

5



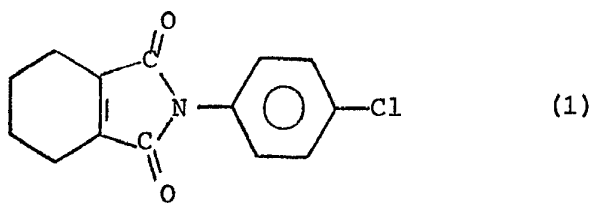
10

donde R puede ser un sustituyente arilo, aralquilo o benci-  
lo, opcionalmente sustituido con 1 a 5 átomos de halógeno  
o un grupo hidroxilo, nitro, ciano, tiocianato, carboxi, al-  
quilo o alquilo halogenado, alcoxi, alquiltio inferior o  
fenilo. R también puede estar opcionalmente sustituido con  
un grupo que tiene la configuración  $-O-CH_2A$ , donde A es un  
grupo fenilo o naftilo. El grupo fenilo puede estar sustitui-  
do con uno o más átomos de halógeno, grupos nitro, grupos  
alquilo inferior o grupos alcoxi inferior.

15

Son compuestos típicos descritos en la patente alema-  
na citada el compuesto de Estructura 1:

20



25

Aunque los compuestos descritos en dicha patente son  
herbicidas activos, todavía existe la necesidad de herbici-  
das aún mejores. Las malas hierbas son muy perjudiciales pa-  
ra cultivos importantes como arroz y trigo y disminuyen la  
cosecha. En la actual situación mundial, donde la escasez de  
alimentos es aguda, es importante recolectar la máxima co-  
secha posible de cultivos tales como arroz o trigo. Por lo

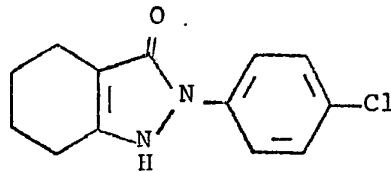
30

1 tanto, existe la necesidad de un herbicida especialmente  
eficaz que destruya tantas malas hierbas como sea posible  
sin producir daños significativos a los cultivos deseados,  
v.g. arroz.

5 De acuerdo con esta invención, se han descubierto com-  
puestos que son herbicidas muy activos pero que producen da-  
ños mínimos a ciertos cultivos deseados, v.g. arroz y trigo,  
y especialmente al principal cultivo alimenticio del mundo,  
el arroz.

10 La preparación y la utilidad fungicida de la 2-(4-clo-  
rofenil)-1,2,4,5,6,7-hexahidroindazol-3(3H)-ona está descri-  
ta en Takeda Chem. Ind. Paper, Chem. Abs., 67, 11542h (1967).

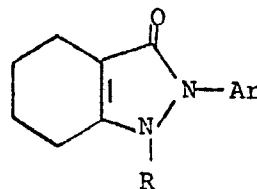
15



20

Las 2-aril-4,5,6,7-tetrahidro-1-alkil-1H-indazol-3(2H)-  
onas son reivindicadas como antipiréticos en la patente ale-  
mana 668.628 (asignada a P. Beierdorf & Co. AG, Chem. Abs.,  
33, 5131<sup>2</sup> (1939)) y patente estadounidense 2.104.348 (asigna-  
da a E.R. Squibb Co., Chem. Abs., 32, 1869<sup>1</sup> (1938)).

25

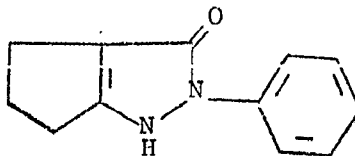


30

La 1-fenil-3,4-trimetilpirazolona está descrita en la  
patente estadounidense 1.685.407 (1928) y es útil como inter-  
mediario para la fabricación de colorantes y compuestos medi-  
cinales. C. Mannich en Arch. Pharm. 267, 699-702 (1929) y en  
la patente británica 260.577 describe la preparación de 1-fe-

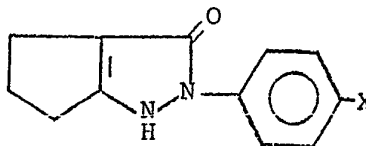
1 nil-3,4-trimetilenpirazolonas.

5



R.P. Williams y colaboradores, en J.Med.Chem, 13, 773  
(1970), describe la preparación y evaluación como agentes  
antiinflamatorios de compuestos del siguiente tipo:

10

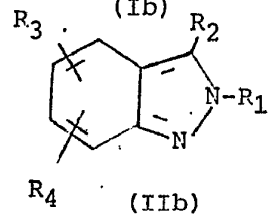
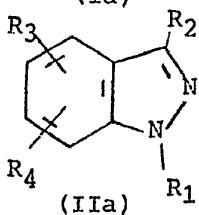
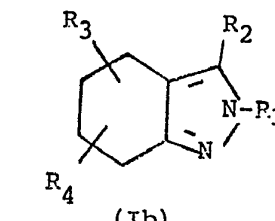
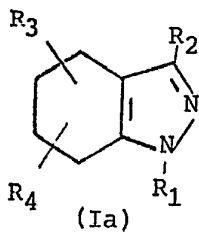


15

X = H, Br, F.

En la solicitud de patente alemana n° 1.948.793, del  
26 de Septiembre de 1969, se describe un método para la pre-  
paración de una amplia clase general de 4,5,6,7-tetrahidro-  
indazoles que son intermediarios útiles en la preparación de  
20 productos farmacéuticos, agrícolas e inhibidores de la co-  
rrosión:

25



30

1

Aunque algunos de los compuestos descritos en las referencias antes citadas son útiles como productos agrícolas, ninguno ha sido descrito como herbicidas, especialmente como herbicidas selectivos. La presencia de vegetación indeseable es muy perjudicial para los cultivos útiles como

5

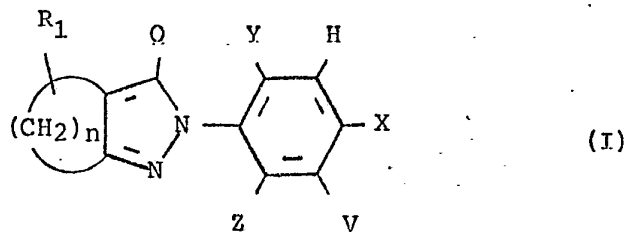
arroz y trigo. De acuerdo con esta invención, se han descubierto compuestos que son herbicidas muy activos pero que producen daños mínimos a ciertos cultivos deseados como el arroz y el

10

DESCRIPCION DE LA INVENCION

Esta invención se refiere a los nuevos compuestos de Fórmula I y a composiciones agrícolas que los contienen y a un método de uso de estos compuestos como herbicidas selectivos y generales, con actividad de pre y post-emergencia:

15



20

donde

n es 3, 4 o 5;

Q es -CH<sub>3</sub>, -CN, -O-CH<sub>3</sub> o -S(O)<sub>m</sub>-CH<sub>3</sub>, donde m es 0, 1 o 2;

25

R<sub>1</sub> es H o -CH<sub>3</sub>;

V es H, F, Cl u -OR, donde R es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

X es F, Cl, Br, I, -CN u -OCH<sub>3</sub>;

Y es H, F o Cl y

30

Z es H o F;

1 con las siguientes condiciones:

(a) cuando n es 3, R<sub>1</sub> es H;

(b) cuando n es 5, Y es H o F, X es F, Cl o Br, cada uno de los grupos R<sub>1</sub>, Z y V es H y m es 0;

5 (c) cuando Q es -CH<sub>3</sub>, -CN, -OCH<sub>3</sub> o -SCH<sub>3</sub> y V es F o Cl, X es F, Cl o Br y Z es H;

(d) cuando Q es -CH<sub>3</sub> y V es OR, X e Y son ambos Cl y Z es H;

(e) cuando Q es -CN, V es H, F, Cl u -OCH<sub>3</sub>;

(f) cuando Q es -CN y V es -OCH<sub>3</sub>, X e Y son ambos Cl y Z es F;

10 (g) cuando Q es -OCH<sub>3</sub> o S-CH<sub>3</sub>, V es H, F o Cl y

(h) cuando Q es -S(O)CH<sub>3</sub> o -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, Y es F y V y Z son ambos X.

Son preferidos por su mayor actividad herbicida o por su precio de coste favorable, o por ambos factores a la vez, los compuestos de Fórmula I donde, independientemente:

15 1) n es 3 o 4;

2) Q es -Cl, -CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub> o -SCH<sub>3</sub>;

3) Y es H o F y V y Z son ambos H o

4) R<sub>1</sub> es H.

20 De los compuestos donde Q es -CH<sub>3</sub>, son más preferidos por su mayor actividad herbicida o precio de coste más favorable, o por ambos factores a la vez, los compuestos donde n es 4 y R<sub>1</sub> es H. Entre los compuestos donde Q es -CN, -OCH<sub>3</sub> o -SCH<sub>3</sub>, son más preferidos por su mayor actividad herbicida o por su precio de coste más favorable, o por ambos factores a la vez, los compuestos donde n es 3 o 4 y R<sub>1</sub> es H.

25 Los más preferidos por su actividad herbicida superior o por su precio de coste altamente favorable, o por ambos factores a la vez, son los compuestos de Fórmula I donde n es 4; Q es -CN, -CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub> o -SCH<sub>3</sub>; X es F, Cl o Br; Y es H o F y

30

1 cada uno de los grupos V, Z y R<sub>1</sub> es H.

5 Son específicamente preferidos por su notable actividad herbicida o por su precio de coste altamente favorable, o por ambos factores a la vez, los siguientes compuestos:

- 1) 2-(4-cloro-2-fluorfenil)-3-metoxi-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol, p.f. 100-102°C
- 2) 2-(4-clorofenil)-3-metoxi-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol, p.f. 60-62°C
- 10 3) 2-(4-cloro-2-fluorfenil)-3-metiltio-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol, p.f. 66-67°C
- 4) 2-(4-cloro-2-fluorfenil)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol, p.f. 84,5-87,5°C
- 15 5) 2-(4-bromo-2-fluorfenil)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol, p.f. 93-96°C
- 6) 2-(4-cloro-2-fluorfenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-carbonitrilo, p.f. 83-84°C
- 7) 2-(4-clorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-carbonitrilo
- 20 8) 2-(4-bromo-2-fluorfenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-carbonitrilo
- 9) 2-(4-cloro-2-fluorfenil)-2,4,5,6-tetrahidrociclopentapirazol-3-carbonitrilo
- 25 10) 2-(4-clorofenil)-2,4,5,6-tetrahidrociclopentapirazol-3-carbonitrilo.

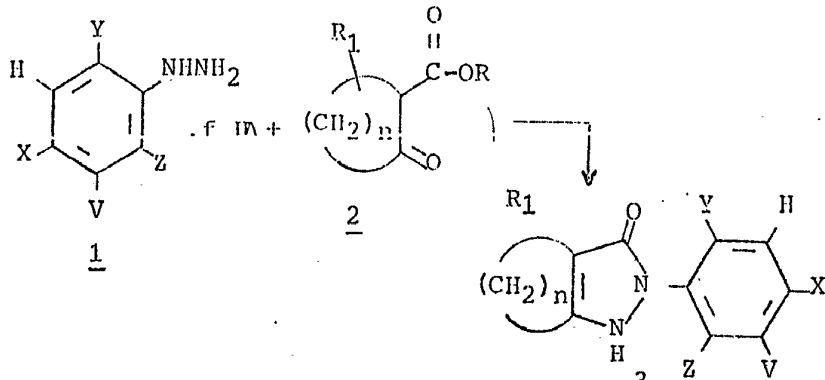
#### SINTESIS DE LOS COMPUESTOS

Los nuevos cicloalcanapirazoles de Fórmula I, donde Q es metoxi, se preparan en dos etapas como muestran las ecuaciones A y B:

30

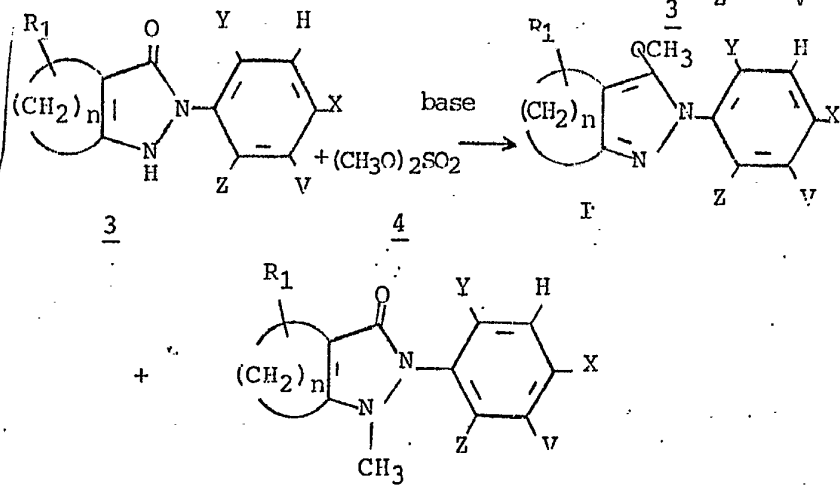
1

A.



5

B.



10

15

donde

n,  $\text{R}_1$ , V, X, Y y Z son los definidos anteriormente;

R es alquilo de 1 a 3 átomos de carbono;

f es 0 o 1 y

A es un anión del correspondiente ácido HA, con una constante de ionización de  $1 \times 10^{-7}$  como mínimo, v.g.  $\text{H}_2\text{SO}_4$  o HCl.

25

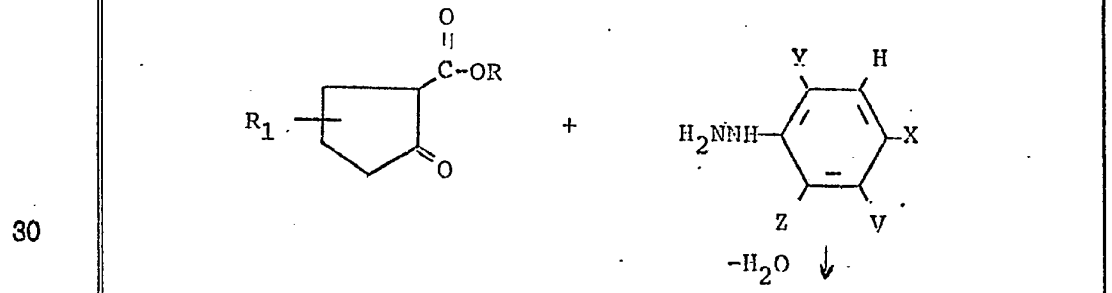
La preparación de las pirazolonas 3 deseadas es conocida en la bibliografía; por ejemplo, la preparación de 2-aryl-1,2,4,5,6,7-hexahidroindazol-3(3H)-onas (3,  $n = 4$ ) está descrita en W. Dieckmann, *Ann.*, 317, 102 (1901). El  $\beta$ -cetoéster 2 se combina con la sal de ácido de la arilhidrazina apropiada 1 en un disolvente adecuado, como un alcohol infe-

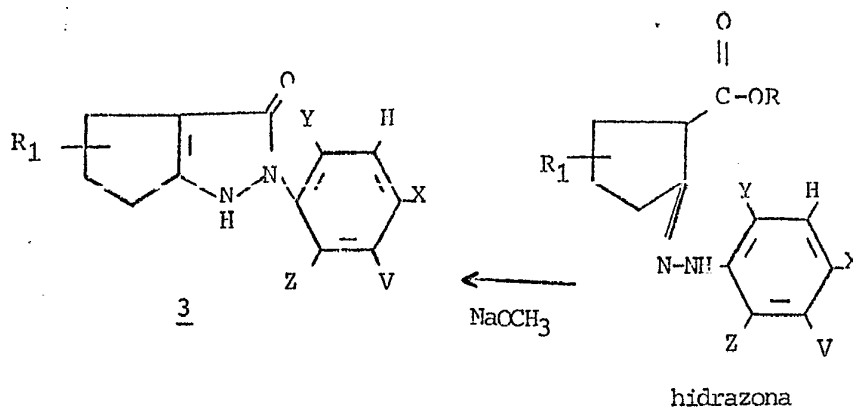
30

1 rior o un hidrocarburo aromático y, opcionalmente, en presen-  
cia de un aceptor de ácido, tal como una amina orgánica ter-  
ciaria o un hidróxido o alcóxido de metal alcalino y la mez-  
5 La pirazolona 3 se aísla por técnicas convencionales, por  
ejemplo vertiendo la masa de reacción en agua y filtrando el  
producto. El producto crudo es habitualmente de pureza sufi-  
ciente para ser utilizado directamente en la siguiente eta-  
pa. Si es necesario, puede realizarse una nueva purificación  
10 por recristalización, sublimación u otras técnicas convencio-  
nales conocidas por los expertos en este campo. Este mismo  
procedimiento puede ser utilizado para preparar los compues-  
tos de fórmula 3 donde n es 5.

15 Las pirazolonas 3 donde n es 3 se preparan combinando  
la arilhidrazina apropiada con el 2-oxociclopentanocarboxi-  
lato de alquilo adecuado, en un disolvente apropiado como  
tolueno o clorobenceno. La reacción se calienta a reflujo y  
simultáneamente se separa el agua para formar una hidrazona.  
La ciclación a las pirazolonas 3 donde n es 3 se efectúa  
20 después agregando de 1 a 3 equivalentes de un alcóxido de me-  
tal alcalino, como metóxido sódico, a la solución de hidra-  
zona y calentando durante 1 a 5 horas a 80-130°C.

25 Los métodos descritos en Arch. Pharm., 267, 699-702  
(1929) y en J. Med. Chem., 13, 773 (1970) son también útiles  
para la preparación de pirazolonas de fórmula 3 donde n es 3.





10

Alternativamente, la hidrazona puede ser aislada y posteriormente ciclada por tratamiento con dos equivalentes de n-butil-litio en un disolvente como tetrahidrofurano, a temperaturas de 0-60°C, durante un periodo de 2-18 horas.

15

Las pirazolonas 3 donde n es 3 se aíslan vertiendo la masa de reacción sobre agua, separando la capa orgánica y acidulando la capa acuosa con un ácido mineral, es decir, HCl o H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. De la capa acuosa acidulada se obtiene el producto deseado por filtración, centrifugación, extracción u otras técnicas similares.

20

Los nuevos cicloalcanapirazoles de Fórmula I, donde Q es metoxi, se obtienen por reacción de las pirazolonas 3 deseadas con sulfato de dimetilo o haluros de metilo, en presencia de una base.

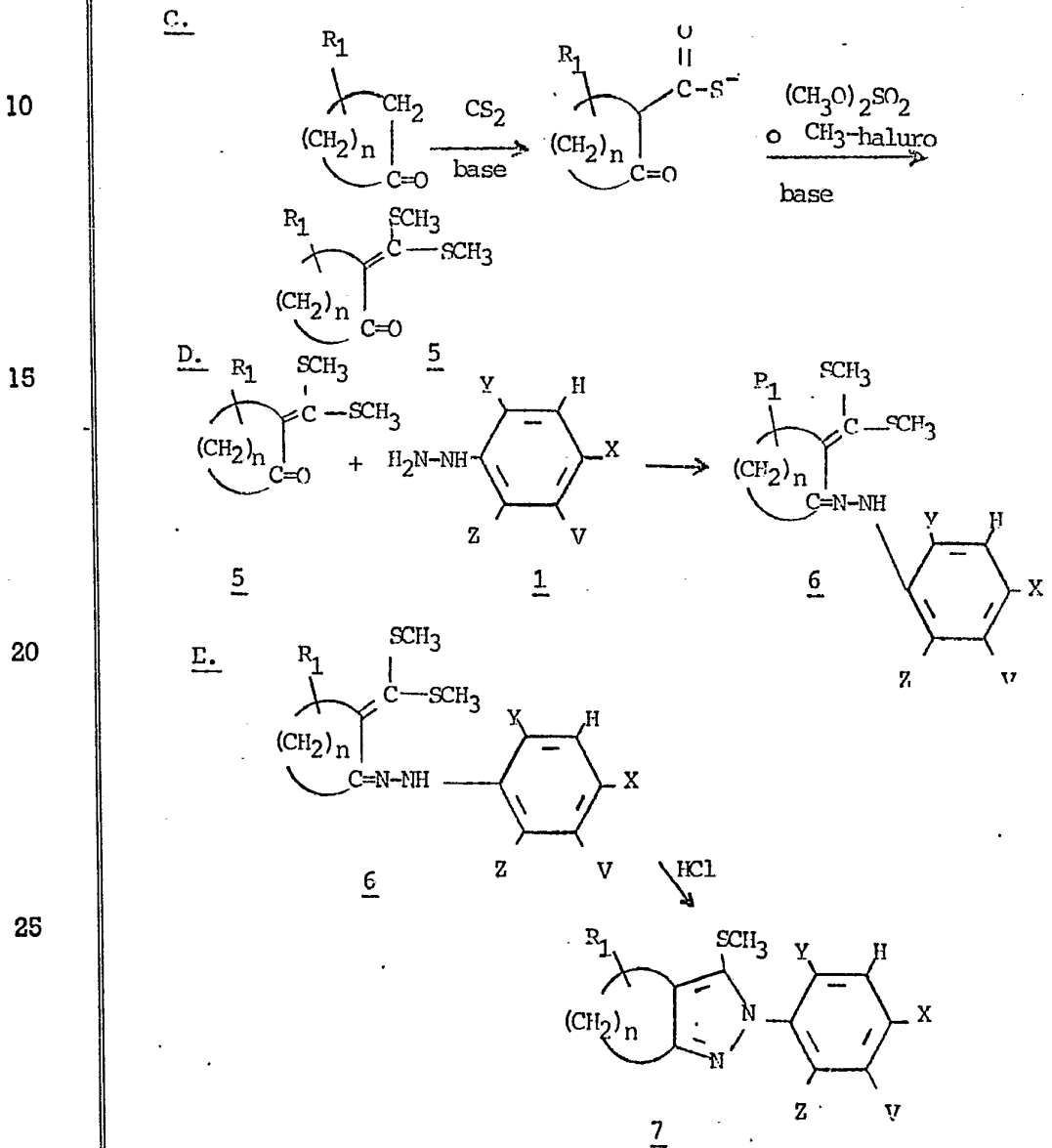
25

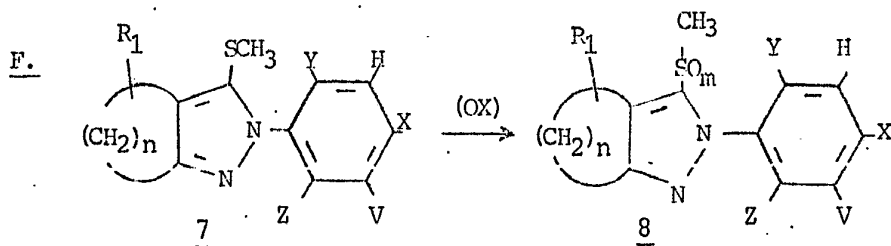
30

Para preparar los pirazoles deseados de Fórmula I, donde Q es metiltio, puede seguirse el procedimiento descrito por M. Saquet y M.A. Thuillier, C.R. Acad. Sci., París, Ser. C., 1968, 266 (4), 290 y referencias allí citadas, como se indica en las Ecuaciones C, D y E. La cicloalcanona se condensa con disulfuro de carbono en condiciones alcalinas y se alquila. La 2-((bis-metiltio)metileno)cicloalcanona 5 resultante se condensa con una hidrazina aromática y la 2-((bis-metiltio)metileno)cicloalcanon-arilhidrazona, 6, se cicla con

1 ácido clorhídrico para formar los 3-metiltiopirazoles 7 de-  
seados.

La oxidación de la función metiltio a una función me-  
tilsulfinilo ( $Q = -S(O)-CH_3$ ) y metilsulfonilo ( $Q = S(O)_2CH_3$ )  
5 se realiza con ácido m-cloroperbenzoico (Ecuación F) por el  
procedimiento descrito por A. Fischer, R. Kropp y F.  
Reicheneder, publicación de patente alemana 2.409.753.

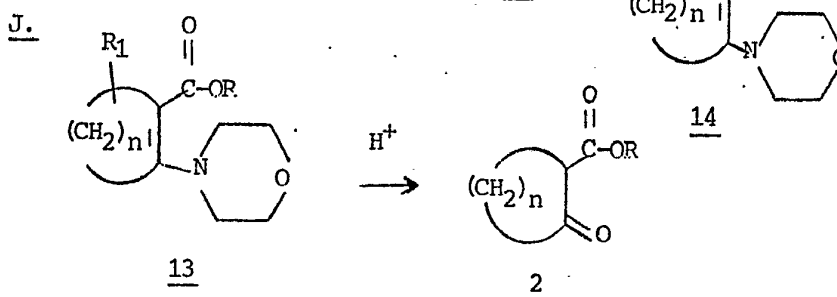
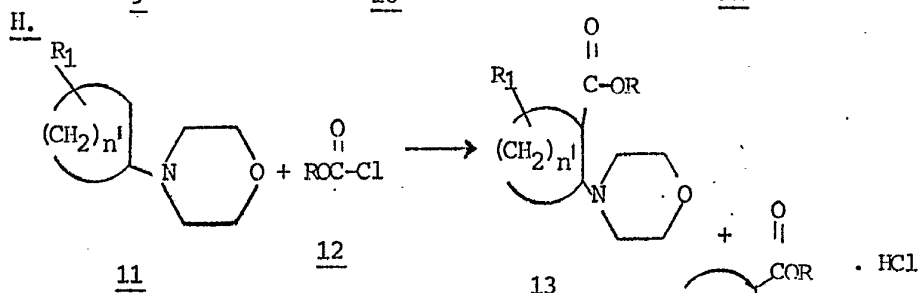
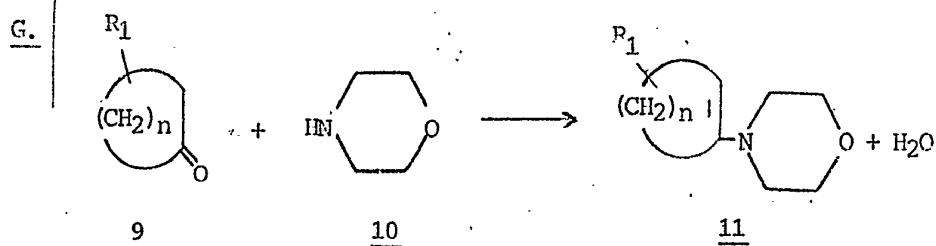




donde m, n, R<sub>1</sub>, V, X, Y y Z son los definidos anteriormente

Los β-cetoésteres 2 intermedios son productos comerciales que se preparan por métodos descritos en la bibliografía: G. Stork y colaboradores, J. Am. Chem. Soc., 85, 207 (1963).

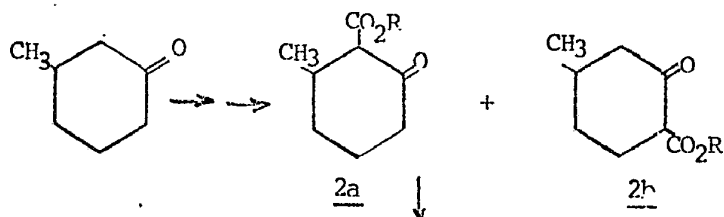
El procedimiento general está indicado en las Ecuaciones G, H y J:



La enamina 11 de la cetona cíclica se prepara calentando la cetona 9 y la morfolina 10 (también puede utilizarse pirrolidina) en un disolvente apropiado como benceno, tolueno

1 no o clorobenceno, con separación simultánea del agua de la  
reacción por destilación azeotrópica (Ecuación G). El clo-  
roformiato de alquilo 12 se agrega a la enamina 11 y esta  
5 mezcla se calienta a una temperatura comprendida entre 70°C  
y el punto de ebullición del disolvente, durante un periodo  
de 1 a 10 horas (Ecuación H). El hidrocioruro de amina 14  
que se produce como subproducto de la reacción se separa por  
filtración. La morfolinenammina 13, que se encuentra en el  
10 filtrado orgánico, se convierte en el  $\beta$ -cetoéster 2 por hi-  
drólisis con un ácido mineral acuoso (v.g. ácido clorhídri-  
co), a temperaturas que oscilan entre la ambiente y 75°C  
(Ecuación J). El producto se aísla por técnicas convenciona-  
les como extracción en un disolvente orgánico adecuado, se-  
15 guida de evaporación del disolvente. El producto puede ser  
purificado además por destilación fraccionada a presión re-  
ducida, sublimación o cristalización.

El uso de 3-metilciclohexanona conduce a una mezcla  
de metil- $\beta$ -cetoésteres 2a y 2b. Si esta mezcla de metil- $\beta$ -ce-  
20 toésteres se hace reaccionar con una arilhidrazina, se obtie-  
ne una mezcla de 4- y 6-metil-2-aril-1,2,4,5,6,7-hexahidro-  
3H-indazol-3-onas (3a y 3b); el tratamiento posterior con  
sulfato de dimetilo 4 produce una mezcla que contiene los  
4- y 6-metil-3-metoxi-2-aril-tetrahidroindazoles de esta in-  
25 vención (Ia y Ib). Si la mezcla de metil-ciclohexanonas isomé-  
ricas se separa, entonces 2a y 2b conducen a 3a y 3b respecti-  
vamente cuando se tratan con una arilhidrazina.



1

5

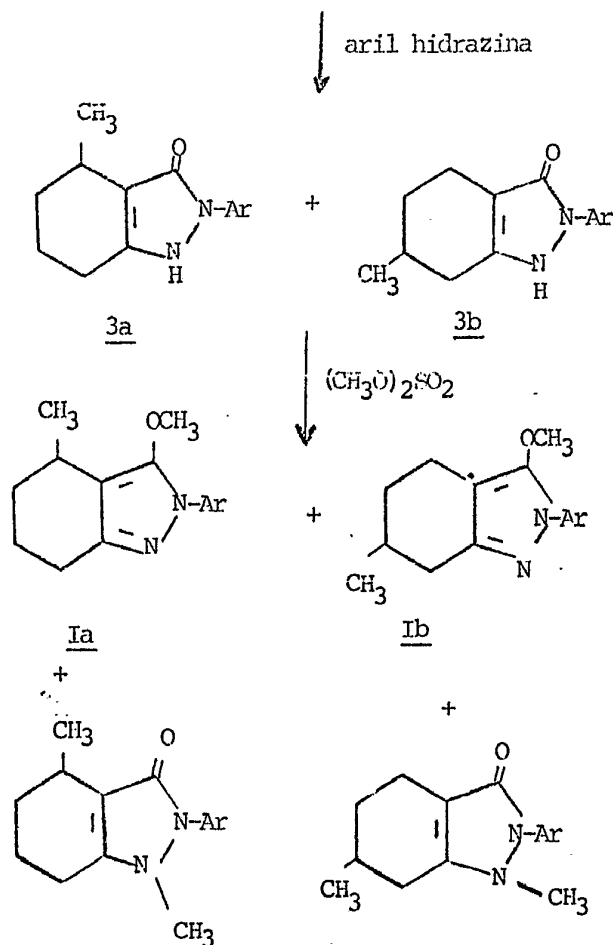
10

15

20

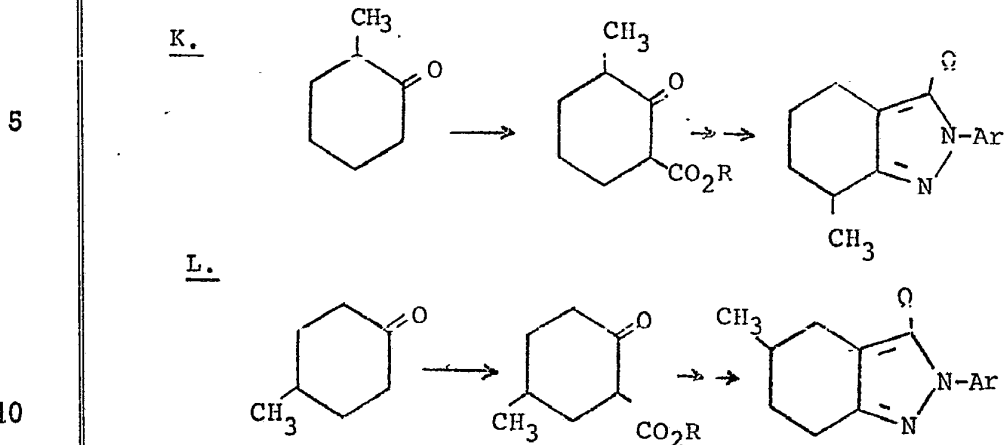
25

30



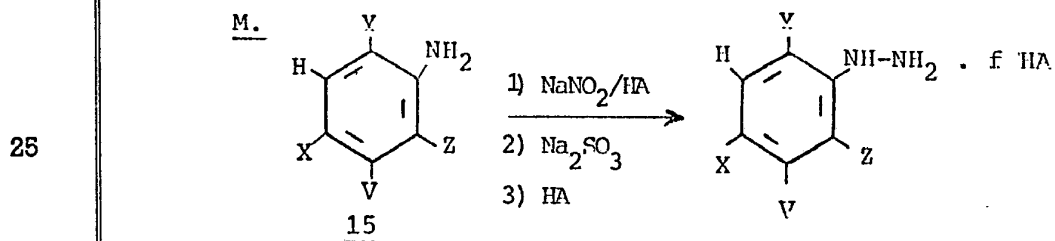
En el caso de las 2- o 4-metilciclohexanonas, la síntesis del  $\beta$ -cetoéster es más específica y se produce predominantemente un isómero, como indican esquemáticamente las Ecuaciones K y L. La 2-metilciclohexanona produce 7-metil-3-metoxi-2-aril-4,5,6,7-tetrahidroindazol y la 4-metilciclohexanona produce 5-metil-3-metoxi-4,5,6,7-tetrahidroindazol. Empleando los procedimientos indicados en las Ecuaciones C, D, E y F, también puede prepararse un sustituyente 3-metil-, 3-metilsulfinilo y 3-metilsulfonilo a partir de la me-

1 til-ciclohexanona apropiada.



15 Los 2-oxociclopentanocarboxilatos de alquilo requeridos pueden prepararse por métodos previamente descritos y por métodos descritos en Organic Reactions, 15, 1-203 (1967).

20 La preparación de arilhidrazinas a partir de anilinas está bien documentada en la bibliografía: G.H. Coleman, Organic Syntheses, Coll. Vol. I, J. Wiley & Sons, New York, pág. 442 y H. Kindler y colaboradores, patente francesa 1.419.092. El procedimiento general está ilustrado en la Ecuación M.



La anilina 15 se diazota a una temperatura comprendida aproximadamente entre -5 y +5°C, con nitrito sódico en un ácido acuoso (HA, donde A es el definido anteriormente) tal como ácido clorhídrico; la solución resultante se mezcla con

1 una solución acuosa de bisulfito sódico a 0-20°C, se calien  
ta a 50-80°C durante 0,5-2 horas y después se acidula con el  
ácido mineral para dar la sal de ácido de arilhidrazina 1.  
5 Con frecuencia la sal de hidrazina cristaliza directamente  
de la mezcla de reacción y puede ser aislada por filtración  
o por otras técnicas convencionales. En la mayoría de los  
casos, la sal de hidrazina puede ser utilizada sin posterior  
purificación.

10 Algunas de las hidrazinas empleadas en la preparación  
de los compuestos definidos por esta invención son nuevas;  
v.g. el hidrocioruro de 4-cloro-2-fluorfenilhidrazina es un  
compuesto nuevo que puede ser preparado por el método antes  
descrito. También pueden prepararse por este método las nue-  
vas hidrazinas siguientes:

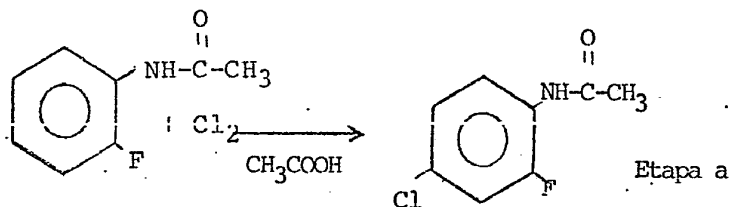
15 hidrocioruro de 4-bromo-2-fluorfenilhidrazina  
hidrocioruro de 2-flúor-4-metoxifenilhidrazina  
hidrocioruro de 2,4,6-trifluorfenilhidrazina  
hidrocioruro de 2-flúor-4-nitrofenilhidrazina e  
20 hidrocioruro de 4-ciano-2-fluorfenilhidrazina.

También es útil para la preparación de las arilhidrazi-  
nas el método descrito por M.S. Gibson y colaboradores, J.  
Chem.Soc.(C) 1970, 2106 y M.S. Gibson y colaboradores, J.  
Chem.Soc.(C), 1974, 215.

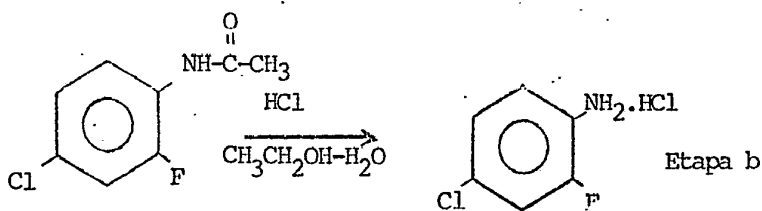
25 Las anilinas de partida para estas hidrazinas se prepa-  
ran como se describe a continuación. La 4-cloro-2-fluoranili-  
na, por ejemplo, puede prepararse a partir de 2'-fluoracetani-  
lida {G. Schiemann y H.G. Baumgarten, Chem. Berichte 70, 1416  
(1937)} por la secuencia de reacción indicada a continua-  
30 ción:

1

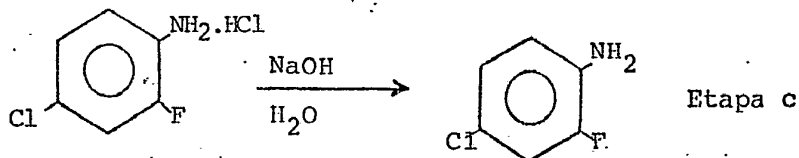
5



10



15



20

25

Etapa a

La cloración de las acetanilidas en ácido acético es conocida por los expertos en este campo y puede ser realizada en las condiciones descritas por W.W. Reed y K.J.P. Orton, J.Chem.Soc., 91, 1543 (1907) para la cloración de acetanilida. La cloración de 2'-fluoroacetanilida tiene lugar a 25-30°C a lo largo de varias horas (v.g. 5), a la presión atmosférica. El producto resultante es la 4'-cloro-2'-fluoroacetanilida.

30

Etapa b

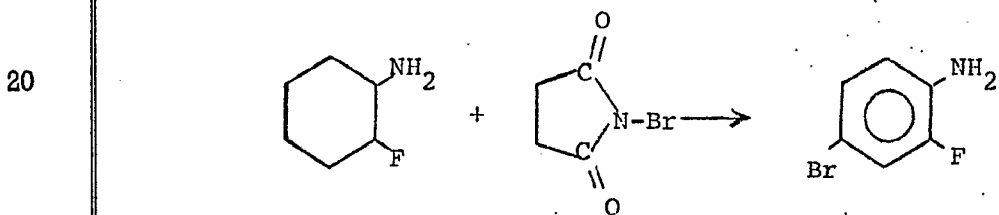
La clorofluoroacetanilida se calienta a reflujo en una mezcla de un alcohol inferior (50 %) (v.g. etanol) y ácido clorhídrico concentrado (50 %); durante varias horas (v.g.

1 5 o más), a 70-90°C y a la presión atmosférica. La mezcla disolvente se separa a presión reducida de 100-300 mm Hg, a una temperatura de 20-50°C, para formar un residuo de la sal hidrocioruro de 4-cloro-2-fluoranilina.

5 Etapa c

Después de basificar una solución acuosa del hidrocioruro de 4-cloro-2-fluoranilina con una solución de un hidróxido de metal alcalino, tal como hidróxido sódico al 50 %, en las condiciones ambiente, la 4-cloro-2-fluoranilina libre se extrae en un disolvente orgánico adecuado, no miscible con agua, tal como éter etílico o cloruro de metileno. La 4-cloro-2-fluoranilina cruda se aísla por separación del disolvente orgánico a una presión reducida de 100 a 300 mm Hg, a 20-50°C.

15 La 2-flúor-4-bromoanilina puede ser preparada por bromación de 2-fluoranilina { preparada en Chem. Berichte, 70, 1416 (1937)} con N-bromosuccinimida como se indica en la siguiente ecuación:



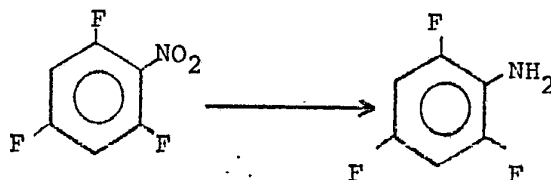
25 La bromación de anilinas empleando N-bromosuccinimida en un disolvente orgánico inerte como cloruro de metileno es conocida por los expertos en la técnica, v.g. J.B. Tommack y colaboradores, J. Het. Chem., 6, 243 (1969). La bromación de 2-fluoranilina es una reacción isotérmica que tiene lugar a 0°C durante varias horas, v.g. 5 o más. La mezcla de reacción resultante se lava con agua varias veces y se seca con un agente desecante apropiado tal como sulfato sódico anhidro.

30

1 La 4-bromo-2-fluoranilina se recupera por separación del di-  
solvente orgánico a una presión reducida de 100 a 300 mm Hg,  
a 20-50°C.

5 La 2,4,6-trifluoranilina se prepara por reducción del  
1,3,5-trifluor-2-nitrobenzoceno {V.I. Siele y H.J. Matsugama,  
Departamento de Comercio de Estados Unidos, Office Serv.,  
P.B. Rept., 145, 510, pág. 1 (1960) o Chem. Abst., 56,  
15394c (1962)}, empleando los procedimientos descritos por  
G. Schiemann y M. Seyhan, Chem. Berichte, 70, 2396 (1937).

10



15

La 2,4-difluoranilina es un compuesto conocido que  
puede ser preparado por el procedimiento descrito por G.  
Scheimann y M. Seyhan, Chem. Berichte, 70, 2396 (1937).

20

El 4-amino-3-fluorbenzonitrilo, utilizado en la prepa-  
ración de hidrocloreuro de 4-ciano-2-fluorfenilhidrazina, pue-  
de ser obtenido a partir de 4-bromo-2-fluoranilina por tra-  
tamiento con cianuro cuproso en N-metilpirrolidona, emplean-  
do procedimientos conocidos: L. Friedman y colaboradores,  
J.Org.Chem., 26, 2522 (1961). La mezcla de reacción se calien-  
ta a reflujo durante varias horas y después se vierte sobre  
hielo y cianuro sódico. La solución resultante se calienta  
25 entre 50 y 80°C durante un periodo de 1 a 3 horas, se enfría  
y se extrae con tolueno; el extracto toluénico se lava con  
agua, se seca con un agente desecante adecuado y se evapora  
para dar el 4-amino-3-fluorbenzonitrilo.

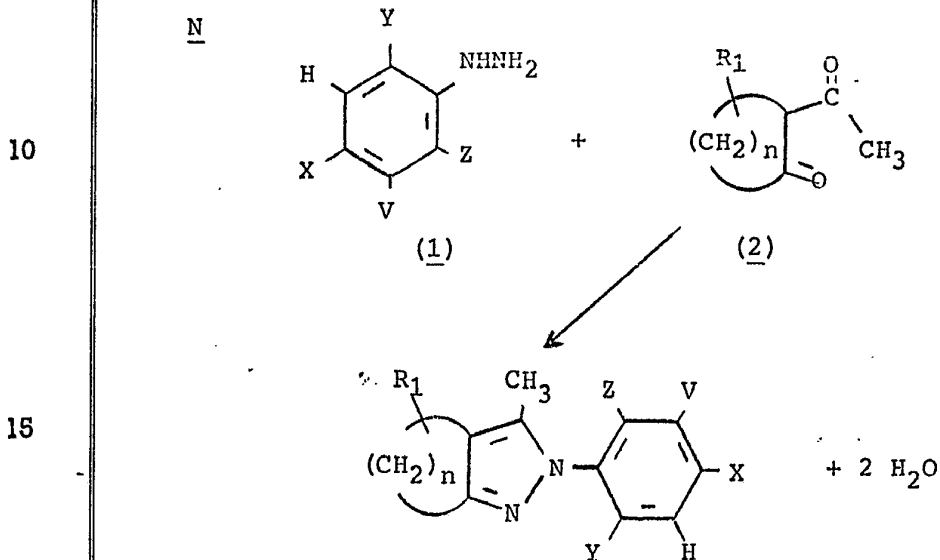
25

30

La 2-flúor-4-metoxianilina, empleada en la prepara-  
ción del hidrocloreuro de 2-flúor-4-metoxifenilhidrazina, es

1 un compuesto conocido que puede ser preparado por el método  
de H. Hodgson y colaboradores, J.Chem.Soc., 1268 (1940).

5 Los nuevos cicloalcanapirazoles de Fórmula I, cuando  
Q es metilo, se preparan en una sola etapa por reacción de  
una arilhidrazina con las 2-acetilcicloalcanonas apropiadas,  
como se indica en la siguiente Ecuación N:



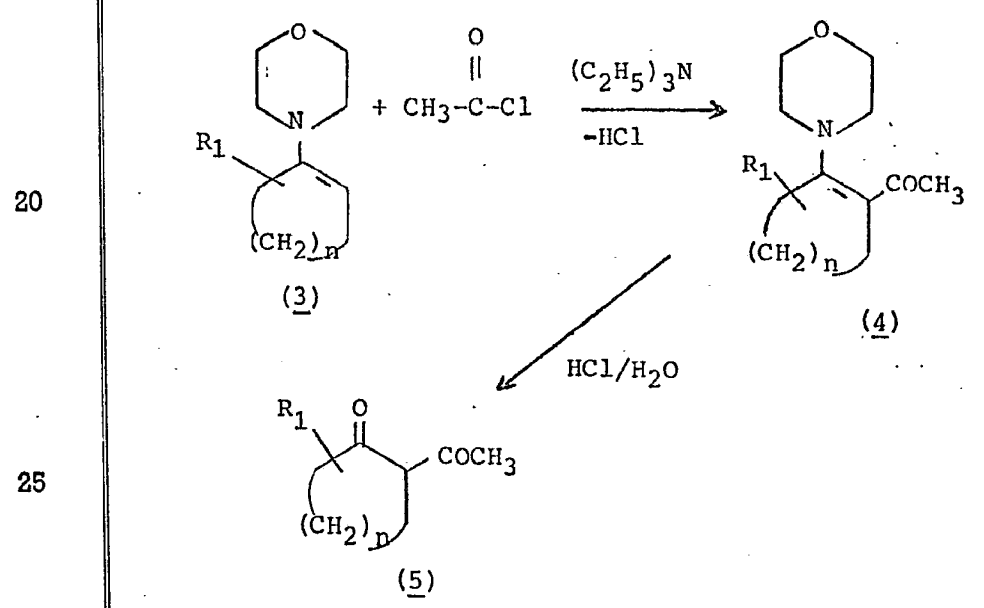
20 donde R<sub>1</sub>, n, X, Y, Z y V son los definidos anteriormente.

25 Los cicloalcanapirazoles se preparan combinando las  
2-acetilcicloalcanonas (2) con una arilhidrazina (1) en un  
disolvente apropiado, tal como un hidrocarburo aromático,  
v.g. xileno, tolueno o clorobenceno, seguido de separación  
azeotrópica del agua formada en la reacción. Un catalizador  
ácido, v.g. ácido acético, ácido p-toluensulfónico, etc, fa-  
cilita la reacción. Generalmente el progreso de la condensa-  
ción puede ser seguido midiendo el volumen de agua separada  
de la reacción. A la temperatura de reflujo, son necesarias  
de 0,5 a 24 horas.

30 Los cicloalcanapirazoles se aislan por separación del

1 disolvente y cristalización del sólido o aceite resultante  
en un disolvente hidrocarburado, v.g. hexano o heptano. En  
algunos casos, se obtiene una mezcla de 1- y 2-arilcicloalca  
5 napirazoles. Estos pueden ser separados por las técnicas ha-  
bituales, por ejemplo cromatografía.

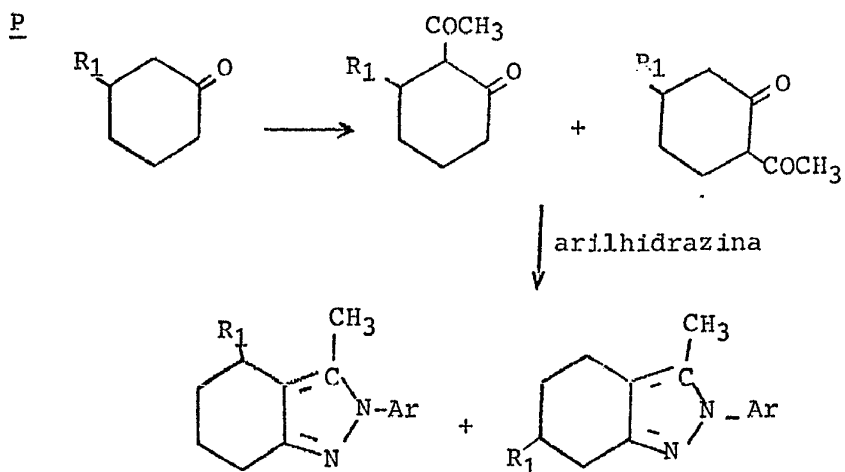
Las 2-acetilcicloalcanonas requeridas pueden ser pre-  
paradas como ilustra la Ecuación O. Una síntesis similar  
está descrita en Organic Syntheses, Coll. Vol. V, 533 (1973).  
Se hace reaccionar cloruro de acetilo en solución clorofór-  
10 mica con un 1-morfolino-1-cicloalqueno, en presencia de una  
cantidad equimolecular de trietilamina anhidra. Al cabo de  
2 o 3 horas, la mezcla de reacción resultante se hidroliza  
con solución acuosa de ácido clorhídrico al 20 %. Después  
de la neutralización, las 2-acetilcicloalcanonas se aislan  
15 del extracto clorofórmico.



30 El uso de las enaminas de las 3-alkilciclohexanonas  
(3) (n = 4) conduce a una mezcla de alkil-2-acetilciclohexa-

1 nonas. Si esta mezcla se hace reaccionar con una arilhidra-  
zina, se obtiene una mezcla de tetrahidroindazoles 4- y 6-  
sustituídos (donde  $R_1$  es el definido en la Fórmula I) (Ecuación P).

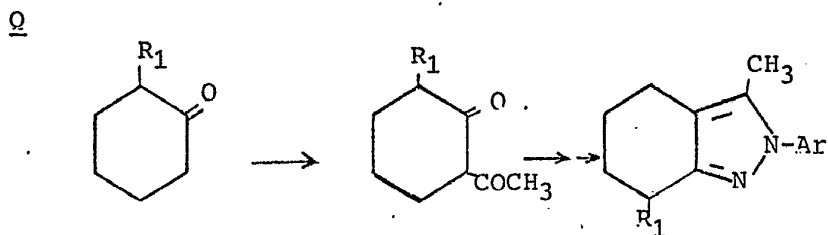
5



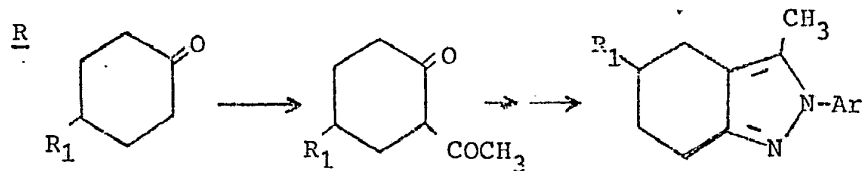
15

En el caso de las 2- o 4-alkilciclohexanonas, la síntesis es más específica y se produce predominantemente un isómero, como indica esquemáticamente las Ecuaciones Q y R. Las 2-alkilciclohexanonas producen 7-alkil-3-metil-2-aryl-4,5,6,7-tetrahidroindazoles y las 4-alkilciclohexanonas producen 5-alkil-3-metil-2-aryl-4,5,6,7-tetrahidroindazoles.

25



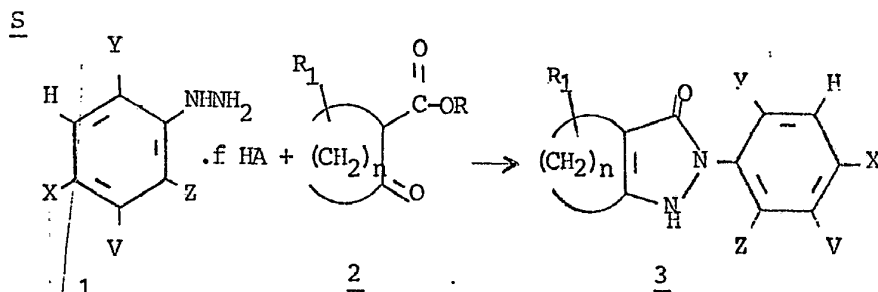
1



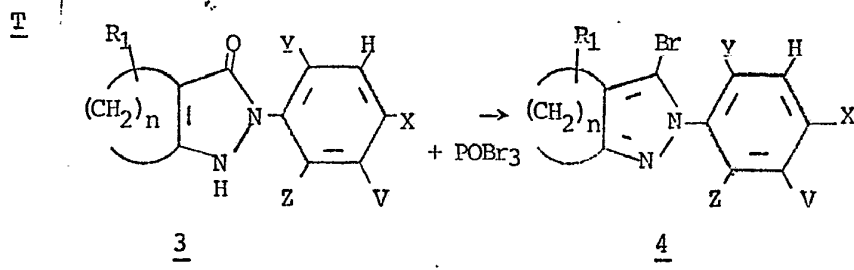
5

Los nuevos cicloalcanapirazoles de Fórmula I donde Q es -CN se preparan en tres etapas como indican las Ecuaciones S, T y U:

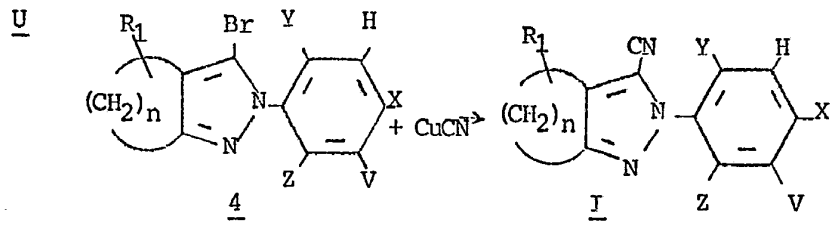
10



15



20



25

donde

$R_1$ ,  $n$ ,  $X$ ,  $Y$ ,  $V$  y  $Z$  son los definidos anteriormente;

$R$  es alquilo de 1 a 3 átomos de carbono;

$f$  es 0 o 1 y

30

$A$  es un anión del correspondiente ácido  $HA$ , con una cons-

1

tante de ionización de  $1 \times 10^{-7}$  como mínimo, v.g.

$H_2SO_4$  o  $HCl$ .

5

Los 2-oxociclopentanocarboxilatos de alquilo requeridos pueden ser preparados por métodos anteriormente descritos y por métodos descritos en *Organic Reactions*, 15, 1-203 (1967).

10

Los 3-bromocicloalcanapirazoles se obtienen calentando las pirazolonas 3 deseadas con oxibromuro de fósforo, en presencia de una N,N-dialquilanilina y, opcionalmente, un disolvente, como dimetilformamida o xileno (Ecuación B). La mezcla se calienta a 100-180°C, preferiblemente a 140-150°C, durante un periodo de 1 a 10 horas. La mezcla de reacción cruda se disuelve en un disolvente orgánico inerte (v.g.  $CHCl_3$ ,  $CH_2Cl_2$  o tolueno) y la capa orgánica se lava con una base acuosa diluída (v.g. NaOH o KOH), seguido de agua. Se seca la fase orgánica y el disolvente se separa en un evaporador rotatorio o por destilación. El producto obtenido es el 3-bromopirazol (4). El producto puede ser purificado por destilación, sublimación o cristalización en un disolvente apropiado.

15

20

25

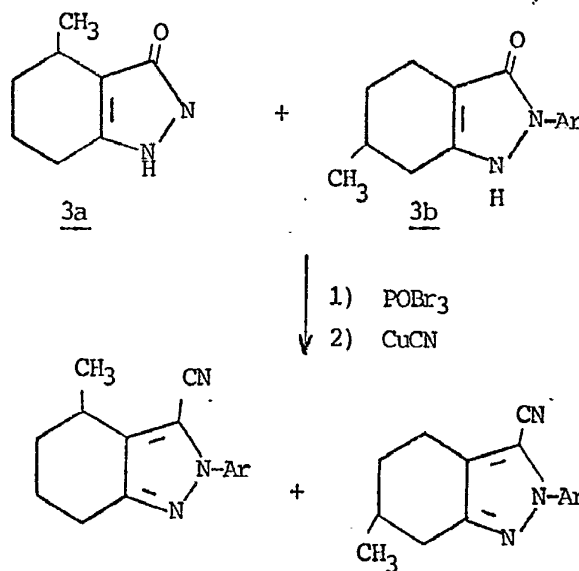
30

Los nuevos cicloalcanapirazol-3-carbonitrilos de Fórmula I se obtienen calentando los 3-bromo-cicloalcanapirazoles (4) con cianuro cuproso en un disolvente como N,N-dimetilformamida o N-metilpirrolidinona, durante varias horas (es decir, 1 a 10), a temperaturas de 160-220°C, utilizando procedimientos conocidos: L. Friedman y colaboradores, *J. Org. Chem.*, 26, 2522 (1961). El producto se aísla por digestión de la mezcla de reacción enfriada en un cianuro alcalino acuoso (como cianuro sódico), durante varias horas, (es decir, 1 a 10) y a temperaturas de 30 a 100°C, seguido de ex-

1 tracción empleando un disolvente adecuado no miscible con  
agua (como tolueno). Después de separar el disolvente de ex-  
tracción a presión reducida (es decir, 20 a 300 mm Hg) y a  
5 (Fórmula I) por cristalización en un disolvente adecuado  
(como metilciclohexano) o destilación.

10 Por tratamiento sucesivo de una mezcla de 4- y 6-me-  
til-2-aril-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-indazol-3-onas (3a y 3b)  
con oxibromuro de fósforo y cianuro cuproso se obtiene una  
mezcla que contiene los 4- y 6-metil-2-aril-tetrahidroinda-  
zol-2-carbonitrilos de esta invención. Si se separa la mez-  
cla de metilciclohexanonas isoméricas, entonces 2a y 2b con-  
ducen a 3a y 3b respectivamente cuando se tratan con una ari-  
15 hidrazina:

15

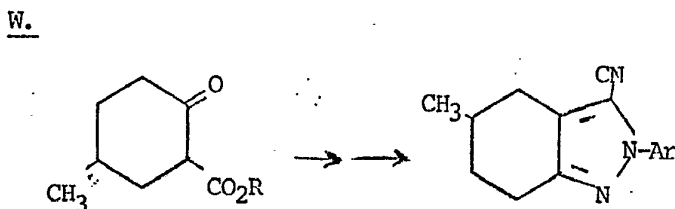
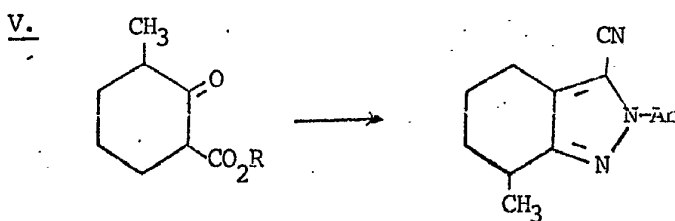


25

30

En el caso de las 2- o 4-metilciclohexanonas, la sín-  
tesis del  $\beta$ -cetoéster es más específica y se produce predomi-

1 nantemente un isómero, como indican esquemáticamente las  
Ecuaciones V y W. Las 2-metilciclohexanonas producen 7-me-  
til-4,5,6,7-tetrahidroindazol-3-carbonitrilos y las 4-me-  
tilciclohexanonas producen 5-metil-4,5,6,7-tetrahidroinda-  
zol-3-carbonitrilos.



20 La 2-flúor-4-nitroanilina utilizada para preparar el  
hidrocloruro de 2-flúor-4-nitrofenilhidrazina es un com-  
puesto conocido que puede ser preparado por el método de  
J.B. Dickey, patente estadounidense 2.436.100.

25 Los siguientes ejemplos ilustran el método de síntesis  
de los compuestos de esta invención. Todas las partes  
se dan en peso y todas las temperaturas en grados centí-  
grados.

EJEMPLO 1

Preparación de 2-(4-cloro-2-fluorfenil)-4,5,6,7-tetrahidro-  
3-metoxi-2H-indazol

(a) Preparación de 4-cloro-2-fluoranilina

30 Se añaden 71 partes de cloro líquido a una solución  
de 140 partes de 2'-fluoracetanilida en 500 partes de ácido

1 acético glacial, durante una hora, a 25-27°, enfriando con  
agua de hielo. Mientras se agita durante 4 horas a 25-27°,  
precipita la 4'-cloro-2'-fluoracetanilida. Después de reco-  
5 ger el producto por filtración, se vierte el filtrado sobre  
2000 partes de hielo. La segunda porción resultante de pro-  
ducto precipitado se recoge por filtración, se combina con  
la primera porción y se recrystaliza en 700 partes de metanol  
a -45° para dar 119 partes de 4'-cloro-2'-fluoracetanilida  
en forma de cristales blancos que funden a 152-155°.

10 Se calienta a reflujo durante 17 horas una mezcla  
de 119 partes de 4'-cloro-2'-fluoracetanilida en 475 partes  
de etanol y 200 partes de ácido clorhídrico al 37 % y el di-  
solvente se separa a una presión reducida de 300 mm Hg para  
15 dar la sal hidrocioruro sólida y húmeda de 4-cloro-2-fluor-  
anilina.

La sal hidrocioruro sólida y húmeda de 4-cloro-2-  
fluoranilina se enfría a 10° en un baño de hielo y acetona  
y se añade gota a gota, con agitación, una solución acuosa  
de hidróxido sódico al 50 % hasta que se obtiene un pH de  
20 11. La mezcla bifásica resultante se extrae cuatro veces;  
para cada extracción se utilizan 500 partes de cloruro de  
metileno. Los extractos orgánicos combinados se secan sobre  
sulfato sódico anhidro y se separa el disolvente a una presión  
reducida de 300 mm Hg para dar 89 partes de 4-cloro-2-fluor-  
25 anilina oleosa, de color pardo pálido,  $n_D^{25} = 1,5541$ .

(b) Preparación de hidrocioruro de 4-cloro-2-fluorfenilhidra-  
zina

30 Se disuelven 20,0 partes de 4-cloro-2-fluoranilina  
en 80 partes de agua y 34 partes de ácido clorhídrico concen-  
trado. La solución se enfría a 0-10° y se añaden gota a gota

1. 32,2 partes de nitrito sódico al 30 %, manteniendo la temperatura de reacción entre 0 y 10°. Una vez completada la adición del nitrito, la solución se agita durante 30 minutos a 0-10°. El exceso de nitrito se destruye por adición de pequeñas cantidades de ácido sulfámico. Cuando se obtiene un ensayo negativo con un reactivo de sulfona, la sal de diazonio está preparada para la reducción. Para una descripción del reactivo de sulfona, véase H.E. Fierz-David y colaboradores, Fundamental Processes of Dye Chemistry, traducido de la quinta edición austriaca por P.W. Wittam. Interscience Publishers, Inc., New York, 1949, pág. 243.

5  
10  
15  
20  
En una vasija distinta, se disuelven 35,4 partes de bisulfito sódico y 32,2 partes de solución de hidróxido sódico al 30 % en 140 partes de agua. La solución se calienta a 40°. Se agrega la sal de diazonio a la solución de bisulfito durante un periodo de una hora. La mezcla se calienta a 70° y se añaden 0,3 partes de hidrosulfito sódico. Se ajusta el pH a 1,2 con 30 partes de ácido clorhídrico concentrado; después se agregan otras 90 partes más de ácido clorhídrico concentrado. La mezcla de reacción se calienta durante hora y media a 70°, se enfría lentamente y se agita durante la noche a la temperatura ambiente.

25  
La purificación se realiza calentando la mezcla de reacción a 70° y filtrando. El filtrado se enfría a 10° y entonces precipita el hidrocloreuro de 4-cloro-2-fluorfenilhidrazina. Este producto se filtra y seca para dar 10,7 partes de un sólido cristalino amarillo, p.f. 223°.

(c) Preparación de 2-(4-cloro-2-fluorfenil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-indazol-3-ona

30  
Se disuelven 15,8 partes de hidrocloreuro de 2-fluor

1 4-clorofenilhidrazina, 13 partes de 2-carbetoxiciclohexanona  
(adquirida de la Aldrich Chemical Company) y 8,1 partes de  
trietilamina en 100 partes de etanol. Las sustancias reac-  
5 de reacción cruda se vierte en 1000 partes de agua. La goma  
resultante solidifica y se filtra y seca para dar 16,1 par-  
tes de producto crudo que funde a 163-170°. Este material  
se utiliza sin purificarlo en la siguiente etapa.

10 Empleado hidrocloreuro de 4-clorofenilhidrazina en  
el procedimiento anterior en lugar de hidrocloreuro de 4-clo-  
ro-2-fluorfenilhidrazina, se obtiene la 2-(4-clorofenil)-1,-  
2,4,5,6,7-hexahidro-3H-indazol-3-ona, p.f. 183,5-185° (Bibl.  
186-187°, Chem. Abs., 67, 11452h).

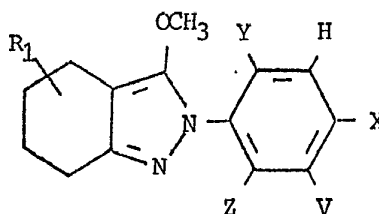
15 (d) Preparación de 2-(4-cloro-2-fluorfenil)-4,5,6,7-tetrahi-  
dro-3-metoxi-2H-indazol

Se hace reaccionar una mezcla de 2,1 partes de 2-(4-  
cloro-2-fluorfenil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-indazol-3-ona,  
25 partes de tetrahydrofurano y 5 partes de solución acuosa  
de hidróxido sódico al 10 % con 1,29 partes de sulfato de  
20 dimetilo. La mezcla de reacción se agita a la temperatura  
ambiente durante 20 horas y se evapora a 25° y 100 mm Hg pa-  
ra dar 2,8 partes de un vidrio. Este vidrio se cromatografía  
sobre 75 partes de gel de sílice Mallinckrodt Silicar CC-7  
25 Special. El eluyente bencénico da un sólido que se recrista-  
liza en éter-hexano a -70° para dar 0,2 partes de 2-(4-cloro-  
2-fluorfenil)-4,5,6,7-tetrahydro-3-metoxi-2H-indazol que fun-  
de a 100-102°. El espectro infrarrojo no contiene ninguna  
absorción para carbonilo, NH u OH y el espectro de resonan-  
cia magnética nuclear contiene un singlete a 4,0 δ, caracte-  
30 rístico de un radical metoxi.

1

Empleando el procedimiento del Ejemplo 1 con la 2-carbetoxiciclohexanona, la arilhidrazina apropiada y sulfato de dimetilo, pueden prepararse los siguientes compuestos de fórmula 1:

5



10

<u>R<sub>1</sub></u>	<u>V</u>	<u>X</u>	<u>Y</u>	<u>Z</u>
CH <sub>3</sub>	H	Cl	H	H
H	H	Br	H	H
H	H	I	H	H
H	H	CN	H	H
15	H	F	Cl	H
H	Cl	F	F	H
H	H	F	F	F
H	Cl	Cl	Cl	H
H	H	OCH <sub>3</sub>	F	H
20	H	Cl	F	H
H	H	OCH <sub>3</sub>	H	H
H	H	Br	H	H
H	H	CN	F	H

20

EJEMPLO 2

25

Preparación de 4-bromo-2-fluoranilina

Una solución de 100 partes de 2-fluoranilina en 400 partes de cloruro de metileno se enfría a 0° y se añaden poco a poco, a lo largo de un periodo de 2 horas, 160 partes de N-bromosuccinimida sólida. Después de agitar durante 20 minutos, la mezcla roja oscura se lava cuatro veces; para

30

1 cada lavado se utilizan 200 partes de agua fría. La fase orgánica roja se seca sobre sulfato sódico anhidro y se evapora a una presión reducida de 300 mm Hg hasta 164 partes de 4-bromo-2-fluoranilina oleosa parda,  $n_D^{25} = 1,5885$ .

5

EJEMPLO 3

Preparación de 4-amino-3-fluorbenzonitrilo

Se disuelven 6,8 partes de 4-bromo-2-fluoranilina en 75 partes de N-metilpirrolidona. Esta solución se trata con 4,2 partes de cianuro cuproso. La mezcla de reacción se calienta a 190° durante 2 horas. La masa de reacción se vierte sobre una mezcla de 200 partes de hielo y 15 partes de cianuro sódico. Esta mezcla se calienta después en un baño de vapor durante 2 horas a 60-70°. Esta solución acuosa se extrae después cuatro veces con 100 ml cada vez de tolueno. Los extractos toluénicos se combinan y lavan cuatro veces con 300 ml cada vez de agua, seguido de 100 ml de NaCl saturado. La solución toluénica del producto se seca sobre sulfato sódico y se destila para dar 2,6 partes del producto deseado, p.f. 71-73°.

15

20

EJEMPLO 4

Preparación de 2-(4-cloro-2-fluorfenil)-2,4,5,6-tetrahidro-3-metoxiciclopentapirazol

25

30

Se disuelven 7,5 partes de 4-cloro-2-fluorfenilhidrazina y 6,6 partes de 2-oxociclopentanocarboxilato de metilo (adquirido de la Aldrich Chemical Company) en 200 partes de tolueno. Se calientan las sustancias reaccionantes a reflujo durante 1 o 2 horas; el agua se separa a medida que se forma. La mezcla de reacción se enfría a 100° y se añade gota a gota una solución de 5,0 partes de metóxido sódico en 25 partes de metanol. Se separa el metanol como su azeótropo

1 con tolueno. La mezcla de reacción se calienta hasta una tem-  
peratura interna de 110°. Después de enfriar, el producto se  
vierte en 200 partes de agua de hielo. Se separa la capa orgá-  
nica y la capa acuosa se lava dos veces con éter dietílico.  
5 A la capa acuosa se añade ácido clorhídrico diluido y frío,  
con agitación, hasta que se lleva a un pH de 2. El producto  
oleoso resultante solidifica y se filtra, se seca y se re-  
cristaliza en acetonitrilo para dar 3,3 partes de cristales  
pardos, p.f. 157-160°.

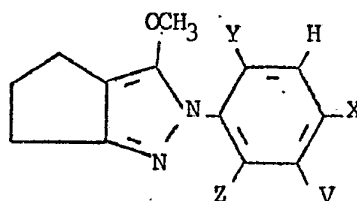
10 Alternativamente, la pirazolona anterior se prepara  
por el procedimiento siguiente. Se disuelven 16,0 partes  
de 4-cloro-2-fluorfenilhidrazina y 14,2 partes de 2-oxociclo-  
pentanocarboxilato de metilo en 100 partes de benceno. La  
mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 1 o 2 ho-  
ras, separando el agua que se forma. Se enfría la mezcla de  
15 reacción y el disolvente se separa a presión reducida en un  
evaporador rotatorio. El aceite pardo resultante se disuelve  
en 150 partes de tetrahydrofurano anhidro y la solución se  
enfría a 0° en atmósfera de nitrógeno. A la solución reaccio-  
nante fría se añaden dos equivalentes de n-butil-litio en he-  
xano (adquirido de la Foote Mineral Company), a una velocidad  
tal que la temperatura interna se mantiene a 0-5°. La mezcla  
de reacción se deja calentar a la temperatura ambiente y des-  
pués se calienta a reflujo durante 18 horas. Se enfría la  
mezcla de reacción y se vierte en 200 partes de agua de hie-  
lo. Se separa la capa orgánica y la capa acuosa se lava dos  
veces con éter dietílico. Se añade a la capa acuosa ácido  
clorhídrico diluido y frío hasta que se alcanza un pH de 2.  
25 El producto oleoso resultante solidifica y se filtra, seca  
y recristaliza en acetonitrilo para dar 17,5 partes de un ma-  
30

1 terial cristalino pardo, p.f. 165-167°.

5 Empleado 4-clorofenilhidrazina en el procedimiento anterior en lugar de la 4-cloro-2-fluorfenilhidrazina, se prepara 2-(4-clorofenil)-1,4,5,6-tetrahidrociclopentapirazol-3-(2H)-ona, p.f. 193,5-195°.

10 Haciendo reaccionar 2-(4-cloro-2-fluorfenil)-1,4,5,6-tetrahidrociclopentapirazol-3(2H)-ona con sulfato de dimetilo en presencia de hidróxido sódico, de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1(d), puede prepararse 2-(4-cloro-2-fluorfenil)-2,4,5,6-tetrahidro-3-metoxiciclopentapirazol.

15 Empleado el procedimiento del Ejemplo 4 con 2-carbotoxiciclopentanona, la arilhidrazina apropiada, sulfato de dimetilo o un haluro de metilo, pueden prepararse los siguientes compuestos de Fórmula I:



20

V	X	Y	Z
H	Cl	H	H
H	Br	H	H
H	I	F	H
H	CN	H	H
25 F	Cl	Cl	H
Cl	F	F	H
H	F	F	F
Cl	Cl	Cl	H
H	OCH <sub>3</sub>	F	H
H	Br	F	H
H	OCH <sub>3</sub>	H	H
30 H	CN	F	H

1

EJEMPLO 5

Preparación de 2-(4-cloro-2-fluorfenil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-3-metoxicicloheptapirazol

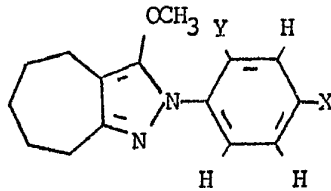
5

Empleando 2-carbetoxicicloheptanona { preparada por el método de G. Stork y colaboradores, J.Am.Chem.Soc., 85, 207 (1963) } en lugar de la 2-carbetoxiciclohexanona en el procedimiento del Ejemplo 1(c), se prepara 2-(4-cloro-2-fluorfenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-3-(2H)-cicloheptapirazol (p.f. 197-201°). Haciendo reaccionar esta pirazolona con sulfato de dimetilo en presencia de hidróxido sódico como se ha descrito en el Ejemplo 1(d), puede prepararse 2-(4-cloro-2-fluorfenil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-3-metoxicicloheptapirazol.

10

15

Empleando el procedimiento del Ejemplo 5 con 2-carbetoxicicloheptanona, la arilhidrazina apropiada y sulfato de dimetilo o un haluro de metilo, pueden prepararse los siguientes compuestos de Fórmula I:



20

25

30

X	Y
F	H
Cl	H
Br	H
Br	F
F	F

1

EJEMPLO 6

Preparación de 2-(4-cloro-2-fluorfenil)-2,4,5,6-tetrahidro-3-metiltiocielopentapirazol

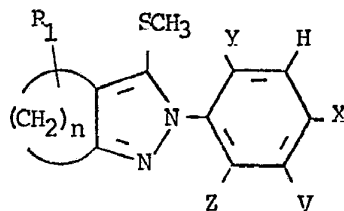
5

Empieando 4-cloro-2-fluorfenilhidrazina en lugar de fenilhidrazina en la preparación descrita por M. Saquet y M.A. Thuillier, C.R.Acad.Sci., París, Ser.C., 1968, 266(4), 290, puede prepararse 2-(4-cloro-2-fluorfenil)-2,4,5,6-tetrahidro-3-metiltiocielopentapirazol.

10

Utilizando el procedimiento del Ejemplo 6 con ciclohexanona o metilciclohexanona y cicloheptanona o metilcicloheptanona en lugar de ciclopentanona y la arilhidrazina apropiada y sulfato de dimetilo o un haluro de metilo, pueden prepararse los siguientes compuestos de fórmula I:

15



20

<u>R<sub>1</sub></u>	<u>V</u>	<u>X</u>	<u>Y</u>	<u>Z</u>	<u>n</u>
H	H	Cl	H	H	3
H	H	Br	H	H	4
H	H	Br	F	H	5
H	Cl	F	F	H	4
CH <sub>3</sub>	H	F	F	F	4
H	H	OCH <sub>3</sub>	F	H	3
H	Cl	Cl	F	H	3
CH <sub>3</sub>	H	Br	Cl	H	4
CH <sub>3</sub>	H	CN	F	H	4
H	H	CN	H	H	3
H	F	Cl	Cl	H	4
H	H	I	H	H	4

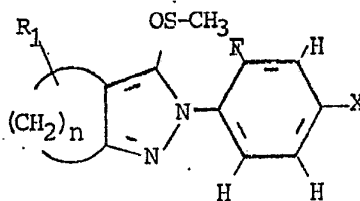
30

EJEMPLO 7

Preparación de 2-(4-cloro-2-fluorfenil)-2,4,5,6-tetrahidro-3-metilsulfinilciclopentapirazol

Empleando el procedimiento descrito por A. Fischer, R. Kropp y F. Reichenender en la publicación de patente alemana 2.409.753, puede prepararse 2-(4-cloro-2-fluorfenil)-2,4,5,6-tetrahidro-3-metilsulfinilciclopentapirazol, empleando un equivalente molar de ácido m-cloroperbenzoico.

Empleando el procedimiento del Ejemplo 7 con el 3-metiltiopirazol apropiado y un equivalente molar de ácido m-cloroperbenzoico, pueden prepararse los siguientes compuestos de Fórmula 8:



$R_1$	X	n
H	F	3
H	Cl	4
H	F	4
CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	4
H	OCH <sub>3</sub>	3
H	Br	3
CH <sub>3</sub>	I	4
H	CN	4
H	I	3
H	CN	3

1

EJEMPLO 8

Preparación de 2-(4-cloro-2-fluorfenil)-2,4,5,6-tetrahidro-  
3-metilsulfonilciclopentapirazol

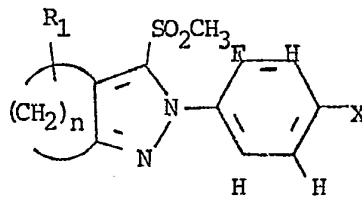
5

Empleando dos equivalentes molares de ácido m-cloroperbenzoico por el procedimiento descrito por A. Fischer, R. Kropp y F. Reicheneder, publicación de patente alemana 2.409.753, puede prepararse el 2-(4-cloro-2-fluorfenil)-2,4,5,6-tetrahidro-3-metilsulfonilciclopentapirazol.

10

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 8 con el 3-metil-  
tiopirazol apropiado y dos equivalentes molares de ácido m-cloroperbenzoico, pueden prepararse los siguientes compuestos de Fórmula 8:

15



20

<u>R<sub>1</sub></u>	<u>X</u>	<u>n</u>
H	Br	4
H	F	4
CH <sub>3</sub>	Cl	4
H	OCH <sub>3</sub>	3
H	F	3
CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	4
H	CN	4
H	CN	3
H	Br	3
H	CN	4
H	I	4

25

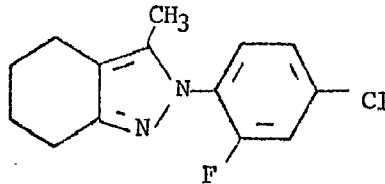
30

1

EJEMPLO 9

Preparación de 2-(4-cloro-2-fluorfenil)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol

5



10

Se calienta a reflujo durante 24 horas, con un separador Dean-Stark para recoger el agua formada, una solución de 19,7 partes de 4-cloro-2-fluorfenilhidrazina y 14,0 partes de 2-acetilciclohexanona en 50 partes de xileno y una parte de ácido acético glacial. El xileno se separa de la mezcla por destilación. El aceite residual se disuelve en una solución hexánica caliente. Al enfriar se obtienen 6,2

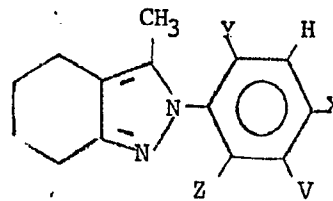
15

partes de producto crudo. Por recristalización de este producto se obtienen cristales blancos de 2-(4-cloro-2-fluorfenil)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol, p.f. 84,5-87,5°C. IR bandas a 1570, 905 y 822  $\text{cm}^{-1}$ .

20

Empleando el procedimiento del Ejemplo 9 con 2-acetilciclohexanona y la arilhidrazina apropiada, se preparan los siguientes compuestos de Fórmula I:

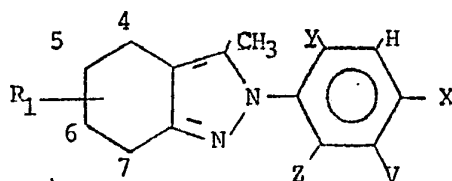
25



30

	Y	X	V	Z	P.f.
1	H	Cl	H	H	67-71°
	H	Br	H	H	99-103°
	H	CH <sub>3</sub> O	H	H	bandas IR: 1580, 840 cm <sup>-1</sup>
5	H	CN	H	H	115-118°
	Cl	Cl	H	H	
	F	Br	H	H	93-96°
	F	CH <sub>3</sub> O	H	H	
	F	CN	H	H	
10	F	F	H	H	bandas IR: 1580, 840 cm <sup>-1</sup>
	H	F	H	H	
	F	Cl	H	F	
	F	I	H	H	95-98°
15	H	I	H	H	110-115°
	Cl	Cl	Cl	H	
	F	F	F	H	
	Cl	Cl	OCH <sub>3</sub>	H	125-130°
	Cl	Cl	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	
20	Cl	Cl	OCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	bandas IR: 1590 cm <sup>-1</sup>
	Cl	Cl	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	
	Cl	Cl	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	
	Cl	Cl	OCH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	

25 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 9 con una metil-2-acetilciclohexanona y la arilhidrazina apropiada, pueden prepararse los siguientes compuestos:

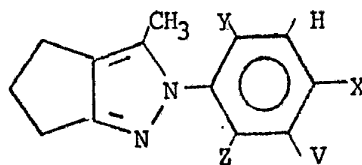


30

	<u>R</u>	<u>Y</u>	<u>X</u>	<u>V</u>	<u>Z</u>
1	7-CH <sub>3</sub>	H	Cl	H	H
	7-CH <sub>3</sub>	H	Br	H	H
	7-CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub> O	H	H
5	7-CH <sub>3</sub>	H	CN	H	H
	7-CH <sub>3</sub>	Cl	Cl	H	H
	5-CH <sub>3</sub>	F	Br	H	H
	5-CH <sub>3</sub>	F	CH <sub>3</sub> O	H	H
	4-CH <sub>3</sub>	F	CN	H	H
10	6-CH <sub>3</sub>	F	F	H	H
	4-CH <sub>3</sub>	F	I	H	H
	6-CH <sub>3</sub>	H	I	H	H
	6-CH <sub>3</sub>	F	F	H	F
	4-CH <sub>3</sub>	Cl	Cl	Cl	H
15	4-CH <sub>3</sub>	F	F	F	H
	5-CH <sub>3</sub>	Cl	Cl	OCH <sub>3</sub>	H
	5-CH <sub>3</sub>	Cl	Cl	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H
	6-CH <sub>3</sub>	Cl	Cl	OCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H
	6-CH <sub>3</sub>	Cl	Cl	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H
20	6-CH <sub>3</sub>	Cl	Cl	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H
	5-CH <sub>3</sub>	Cl	Cl	OCH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H

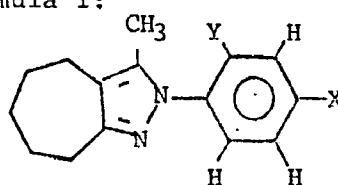
EJEMPLO 10

25 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 9 con 2-acetilciclopentanona y la arilhidrazina apropiada, pueden prepararse los siguientes 2-aril-3-metil-2,4,5,6-tetrahidrociclopentapirazoles de Fórmula I:



	<u>Y</u>	<u>X</u>	<u>V</u>	<u>Z</u>	<u>P.f.</u>
1	H	Cl	H	H	72-75°
	H	Br	H	H	
	H	CH <sub>3</sub> O	H	H	
5	H	CN	H	H	159-162°
	F	F	H	F	
	Cl	Cl	H	H	
	F	Br	H	H	
	F	Cl	H	H	80-81°
10	F	CH <sub>3</sub> O	H	H	
	F	CN	H	H	
	F	F	H	H	
	F	I	H	H	
	H	I	H	H	
15	Cl	Cl	Cl	H	
	F	F	F	H	
	Cl	Cl	OCH <sub>3</sub>	H	149-151°
	Cl	Cl	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	
	Cl	Cl	OCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	
20	Cl	Cl	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	
	Cl	Cl	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	
	Cl	Cl	OCH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	

25 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 9 con 2-acetil-cicloheptanona y la arilhidrazina apropiada, pueden prepararse los siguientes 2-aryl-3-metil-2,4,5,6,7,8-hexahidrocicloheptapirazoles de Fórmula I:



1

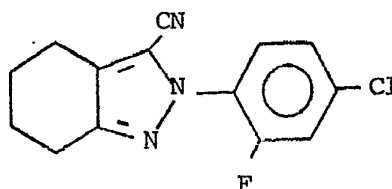
<u>Y</u>	<u>X</u>
H	Cl
F	Cl
F	Br
H	Br
H	F

5

EJEMPLO 11

Preparación de 3-bromo-2-(4-cloro-2-fluorfenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol

10



15

Se mezclan 19,1 partes de 2-(4-cloro-2-fluorfenil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-indazol-3-ona y 22,5 partes de oxibromuro de fósforo y se añaden gota a gota, a lo largo de 30 minutos y agitando, 10,7 partes de N,N-dietilanilina. La mezcla se calienta a 130-150° durante 4 horas y después se disuelve en 200 partes de cloroformo. La solución clorofórmica se separa por decantación del alquitrán negro en 100 partes de agua. Después de mezclar, se separan las fases. La solución orgánica que contiene el producto se lava sucesivamente con 100 partes de solución acuosa de ácido sulfúrico al 10 %, 100 partes de solución acuosa de carbonato sódico al 10 % y 100 partes de solución acuosa saturada de cloruro sódico. Después de secar con sulfato sódico anhidro, la solución clorofórmica se evapora a una presión reducida de 50 mm Hg y a una temperatura de 40°. Las 23,2 partes resultantes de producto crudo se purifican por cromatografía en columna (columna seca, gel de sílice de ICN Pharmaceutical)

20

25

30

1 empleando cloroformo como eluyente. El 3-bromo-2-(4-cloro-  
2-fluorfenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol pesa 9,4 partes  
y tiene un punto de fusión de 87-101°. Una muestra purifica-  
da funde a 95-98°.

5

EJEMPLO 12

Preparación de 3-bromo-2-(4-clorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-  
2H-indazol

10

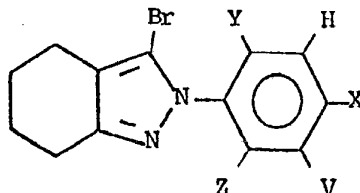
A 5,0 partes de 2-(4-clorofenil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-  
3H-indazol-3-ona con 3,0 partes de N,N-dietilanilina y 5,0  
partes de dimetilformamida, en atmósfera de nitrógeno, se añaden  
6,3 partes de oxibromuro de fósforo. La mezcla se calienta  
a 130-170° durante 2 horas. Después de enfriar a la temperatura  
ambiente, la mezcla de reacción se extrae con 100 partes de éter  
dietílico, se lava con agua, se seca sobre sulfato magnésico  
anhidro y se concentra en un evaporador rotatorio. Por recristalización  
en metanol/agua se obtienen 2,7 partes de producto, p.f. 101-102°.

15

20

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 12 con 2-carbo-  
toxiciclohexanona, la sal de ácido de hidrazina apropiada y  
oxibromuro de fósforo, se preparan los siguientes compuestos:

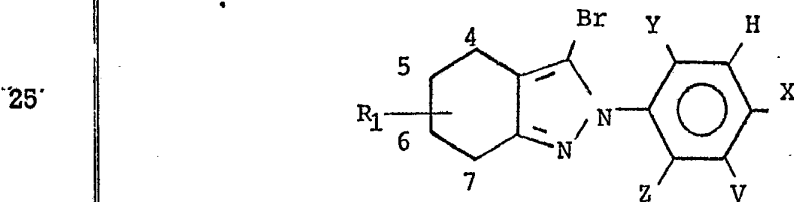
25



30

	<u>V</u>	<u>X</u>	<u>Y</u>	<u>Z</u>	<u>P.f.</u>
1	H	F	H	H	70-73°
	H	Br	H	H	84-87°
	H	Br	F	H	
5	H	CH <sub>3</sub> O	F	H	
	H	CN	F	H	
	H	F	F	F	
	F	Cl	Cl	H	
	Cl	Cl	Cl	H	
10	Cl	Br	H	H	
	CH <sub>3</sub> O	Cl	Cl	H	
	H	CH <sub>3</sub> O	H	H	
	H	Cl	Cl	H	
	Cl	Cl	H	H	
15	Cl	F	H	H	
	H	Cl	F	F	
	Cl	F	F	H	
	H	I	H	H	

20 Empleado el procedimiento del Ejemplo 12 con metil-2-carbetoxiciclohexanona, la arilhidrazina apropiada y oxibromuro de fósforo, pueden prepararse los siguientes compuestos:



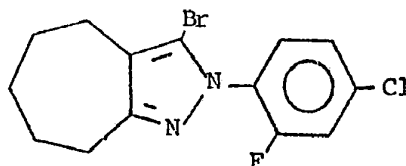
30

	<u>R<sub>1</sub></u>	<u>V</u>	<u>X</u>	<u>Y</u>	<u>Z</u>
1	7-CH <sub>3</sub>	H	Cl	F	H
	7-CH <sub>3</sub>	H	Br	F	H
	7-CH <sub>3</sub>	H	F	F	H
5	7-CH <sub>3</sub>	H	Cl	H	H
	7-CH <sub>3</sub>	H	F	F	F
	5-CH <sub>3</sub>	H	Cl	F	H
	5-CH <sub>3</sub>	H	Cl	H	H
	4-CH <sub>3</sub>	H	Cl	F	H
10	6-CH <sub>3</sub>	H	Cl	F	H
	4-CH <sub>3</sub>	H	Cl	H	H
	6-CH <sub>3</sub>	H	Cl	H	H
	6-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> O	Cl	Cl	H
	5-CH <sub>3</sub>	F	Cl	F	H
15	7-CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub> O	F	H
	4-CH <sub>3</sub>	Cl	Cl	F	H
	5-CH <sub>3</sub>	H	CN	H	H
	5-CH <sub>3</sub>	H	I	H	H
20	6-CH <sub>3</sub>	H	F	F	H <sub>D</sub> <sup>25</sup> = 1,5660

EJEMPLO 13

Preparación de 3-bromo-2-(4-cloro-2-fluorfenil)-2,4,5,6,7,8-

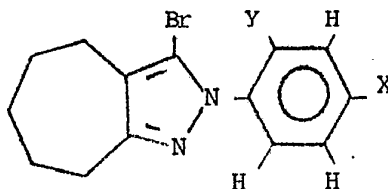
hexahidrocicloheptapirazol



Se calienta a reflujo durante 4 horas, hasta que se ha desprendido la totalidad del agua, una mezcla de 9,3 partes de 2-carbetoxicicloheptanona { preparada por el método de G. Stork y colaboradores, J.Am.Chem.Soc., 85, 207 (1963)} ,

1 8,1 partes de 4-cloro-2-fluorfenilhidrazina, 100 partes de  
tolueno y 0,5 partes de ácido acético. La solución resultan-  
te se enfría a  $-50^{\circ}$  y se filtra para dar 12 partes de 2-(4-  
5 cloro-2-fluorfenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidrocicloheptapirazol-  
3(2H)-ona, que funde a  $197-201^{\circ}$ . Se mezclan 4 partes de la  
pirazolona con 4,4 partes de oxibromuro de fósforo y 2,2 par-  
tes de N,N-dietilanilina en 200 partes de xileno y la mezcla  
se calienta a reflujo durante 3 horas. Se añaden 0,5 partes  
de N,N-dimetilformamida y la mezcla se calienta a reflujo du-  
10 rante una hora. Se vierte la mezcla sobre 100 partes de hie-  
lo y se separan las fases. La fase orgánica se evapora a una  
presión reducida de 50 mm Hg a  $70^{\circ}$  para dar un producto cru-  
do. El producto se disuelve en 100 partes de cloroformo, se  
lava con 100 partes de solución acuosa de carbonato sódico  
15 al 10 %, se seca con sulfato magnésico anhidro y se evapora  
para dar un aceite a una presión reducida de 500 mm Hg a  
 $40^{\circ}$ . Purificando por cromatografía en alúmina empleando éter  
al 3 % en hexano como eluyente, se obtienen 0,8 partes de 3-  
20 bromo-2-(4-cloro-2-fluorfenil)-2,4,5,6,7,8-hexahidrociclohep-  
tapirazol que funde a  $59-60^{\circ}$ .

25 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3, empleando el  
hidrocloruro de arilhidrazina apropiado (en lugar del hidro-  
cloruro de 4-cloro-2-fluorfenilhidrazina) y oxibromuro de fós-  
foro, pueden prepararse los siguientes compuestos:



30

	<u>X</u>	<u>Y</u>
1	Br	F
	F	H
	F	F
5	Cl	H
	Br	H
	F	H

EJEMPLO 14

Preparación de 3-bromo-2-(4-cloro-2-fluorfenil)-2,4,5,6-tetrahidrociclopentapirazol

10

15

20

25

30

Se disuelven 7,5 partes de 4-cloro-2-fluorfenilhidrazina y 6,6 partes de 2-oxociclopentanocarboxilato de metilo (adquirido de la Aldrich Chemical Company) en 200 partes de tolueno. Las sustancias reaccionantes se calientan a reflujo durante 1 o 2 horas. El agua se separa a medida que se forma. Se enfría la mezcla de reacción a 100° y se añade gota a gota una solución de 5,0 partes de metóxido sódico en 25 partes de metanol, separando el metanol como su azeótropo con tolueno. La mezcla de reacción se calienta hasta que la temperatura interna llega a 110°. Después de enfriar, el producto se vierte en 200 partes de agua de hielo. Se separa la capa orgánica y la capa acuosa se lava dos veces con éter dietílico. Se agrega ácido clorhídrico diluido y frío, con agitación, a la capa acuosa hasta que se llega a un pH de . Solidifica el producto oleoso resultante y se filtra, seca y recristaliza en acetonitrilo para dar 3,3 partes de un material cristalino pardo, p.f. 157-160°.

Alternativamente, se prepara la pirazolona anterior por el siguiente procedimiento. Se disuelven 16,0 partes de 4-cloro-2-fluorfenilhidrazina y 14,2 partes de 2-oxociclopent-

1 tanocarboxilato de metilo en 100 partes de benceno. La mez-  
cla de reacción se calienta a reflujo durante 1 o 2 horas,  
separando el agua a medida que se forma. Se enfría la mezcla  
de reacción y el disolvente se separa a presión reducida en  
5 un evaporador rotatorio. El aceite pardo resultante se di-  
suelve en 150 partes de tetrahydrofurano anhidro y la solu-  
ción se enfría a 0° en atmósfera de nitrógeno. A la solución  
de reacción fría se añaden dos equivalentes de n-butil-litio  
en hexano (adquirido de la Foote Mineral Company), a una ve-  
10 locidad tal que la temperatura interna se mantiene a 0-5°.  
La mezcla de reacción se deja calentar a la temperatura  
ambiente y después se calienta a reflujo durante 18 horas.  
Se enfría la mezcla de reacción y se vierte en 200 partes  
de agua de hielo. Se separa la capa orgánica y la capa acu-  
15 sa se lava dos veces con éter dietílico. Se agrega ácido  
clorhídrico diluido y frío a la capa acuosa hasta que se  
alcanza un pH de 2. Solidifica el producto oleoso resultan-  
te y se filtra, seca y recristaliza en acetonitrilo para dar  
17,5 partes de un material cristalino pardo, p.f. 165-167°.

20 Empleado 4-clorofenilhidrazina en el primer proce-  
dimiento en lugar de 4-cloro-2-fluorfenilhidrazina, se pre-  
para 2-(4-clorofenil)-1,4,5,6-tetrahydrociclopentapirazol-  
3(2H)-ona, p.f. 193,5-195°.

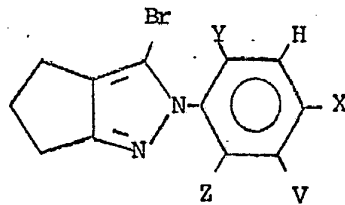
25 Se calienta a reflujo durante 24 horas una mezcla  
de 6,3 partes de 2-(4-cloro-2-fluorfenil)-1,4,5,6-tetrahydro-  
ciclopentapirazol-3(2H)-ona, 7,9 partes de oxibromuro de  
fósforo, 3,7 partes de N,N-dietilanilina y 10 partes de N,N-  
dimetilformamida y se vierte sobre 100 partes de agua. Des-  
pués de neutralizar con solución acuosa de hidróxido sódico  
30 al 50 %, la mezcla se extrae dos veces con 100 partes de

1 éter dietílico. El extracto etéreo se seca sobre sulfato mag-  
nésico anhidro y el disolvente se separa a una presión redu-  
cida de 100 mm Hg, a la temperatura ambiente. El producto  
5 crudo se recristaliza en etanol-agua para dar 2,1 partes de  
3-bromo-2-(4-cloro-2-fluorfenil)-2,4,5,6-tetrahidrociclopentapirazol que funde a 106-110°.

Empleando 2-(4-clorofenil)-1,4,5,6-tetrahidrociclopentapirazol-3(2H)-ona en el procedimiento anterior en lugar de la 2-(4-cloro-2-fluorfenil)-1,4,5,6-tetrahidrociclopentapirazol-3(2H)-ona, se prepara 3-bromo-2-(4-clorofenil)-2,4,5,6-tetrahidrociclopentapirazol que funde a 109-112°.

10 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 14 con el 2-oxociclopentanocarboxilato de metilo apropiado y la hidrazina adecuada, pueden prepararse los siguientes compuestos:

15



20

<u>V</u>	<u>X</u>	<u>Y</u>	<u>Z</u>
H	Cl	H	H
F	Cl	Cl	H
H	Br	H	H
H	I	F	H
H	Br	F	H
H	F	F	H
H	F	F	F
Cl	Cl	Cl	H
Cl	Br	H	H
H	CH <sub>3</sub> O	F	H

25  
30

	<u>V</u>	<u>X</u>	<u>Y</u>	<u>Z</u>
1	H	CN	F	H
	H	CH <sub>3</sub> O	H	H
	H	CN	F	H
5	CH <sub>3</sub> O	Cl	Cl	H
	Cl	F	H	H
	H	I	F	H
	H	CN	H	H
	H	I	H	H

10

EJEMPLO 15

Preparación de 2-(4-cloro-2-fluorfenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-carbonitrilo

15

Se combinan 4,7 partes de 3-bromo-2-(4-cloro-2-fluorfenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol y 1,5 partes de cianuro cuproso en 60 partes de N-metilpirrolidinona y se calienta a 190° durante 2 horas. Después de enfriar a 30°, la mezcla de reacción se digiere en una solución de 15 partes de cianuro sódico y 150 partes de agua a 65-70° durante 2 horas y después se extrae cuatro veces con 250 partes de tolueno cada vez. Los extractos toluénicos combinados se lavan con 500 partes de agua, cuatro veces, seguido de 100 partes de solución acuosa saturada de cloruro sódico. Después de secar con sulfato sódico anhidro, la solución se evapora a 50° y 50 mm Hg para dar 4,4 partes de un aceite pardo. Después de cristalizar en metilciclohexano, se aíslan 1,1 partes de 2-(4-cloro-2-fluorfenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-carbonitrilo que funde a 83-84°.

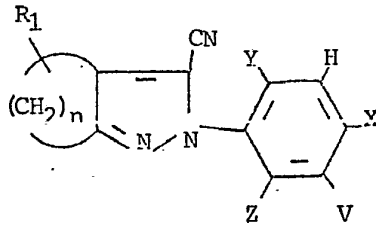
20

25

30

Empleando el procedimiento del Ejemplo 15 con las pirazolonas apropiadas 3, que pueden ser preparadas por el método descrito en los Ejemplos 11 a 14, pueden prepararse los si-

1 siguientes compuestos:



5

n	R <sub>1</sub>	V	X	Y	Z
3	H	H	Cl	F	H
3	H	CH <sub>3</sub> O	Cl	Cl	H
3	H	Cl	Cl	H	H
3	H	H	Cl	Cl	H
3	H	H	F	F	H
3	H	H	F	F	F
3	H	H	Br	F	H
3	H	F	Cl	F	H
3	H	H	I	F	H
3	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	H
3	H	H	CN	H	H
3	H	H	CH <sub>3</sub> O	F	H
3	H	H	CN	F	H
4	H	H	I	F	H
4	H	F	Cl	F	H
4	H	H	Br	F	H
4	H	H	F	F	H
4	H	H	Cl	Cl	H
4	H	H	F	F	F
4	H	H	CH <sub>3</sub> O	F	H
4	H	H	CN	F	H
4	H	H	Br	H	H
4	H	H	CH <sub>3</sub> O	H	H
4	H	H	CN	H	H
4	H	Cl	Cl	H	H
4	5-CH <sub>3</sub>	H	Cl	F	H

10

15

20

25

30

	<u>n</u>	<u>R<sub>1</sub></u>	<u>V</u>	<u>X</u>	<u>Y</u>	<u>Z</u>
1	4	4-CH <sub>3</sub>	H	Cl	F	H
	4	6-CH <sub>3</sub>	H	Cl	F	H
	4	7-CH <sub>3</sub>	H	Cl	F	H
5	4	H	CH <sub>3</sub> O	Cl	Cl	H
	5	H	H	F	H	H
	5	H	H	Cl	F	H
	5	H	H	F	F	H
	5	H	H	Cl	H	H
10	5	H	H	Br	H	H
	5	H	H	Br	F	H

Formulaciones

Las formulaciones útiles de los compuestos de Fórmula I pueden ser preparadas por métodos convencionales. Son polvos finos, gránulos esféricos y cilíndricos, soluciones, suspensiones, emulsiones, polvos mojables, concentrados emulsionables y similares. Muchas de ellas pueden ser aplicadas directamente. Las formulaciones rociables pueden ser diluídas con medios adecuados y utilizadas a volúmenes de rociada desde algunos litros a varios centenares de litros por hectárea. Las composiciones muy concentradas son utilizadas fundamentalmente como intermediarias para nuevas formulaciones. En términos amplios, la formulación contiene alrededor de 0,10 a 99 % en peso de ingrediente o ingredientes activos y por lo menos uno de los siguientes ingredientes: a) alrededor de 0,1 a 20 % de un agente tensoactivo y b) alrededor de 1 a 99,90 % de diluyentes sólidos o líquidos. Más específicamente, contienen habitualmente estos ingredientes en las siguientes proporciones aproximadas:

	Porcentaje en peso			
	Ingrediente activo	Diluyentes	Agentes tensoactivos	
1				
	Polvos mojables	5-90	1-94	1-10
5	Suspensiones, emulsiones y soluciones oleosas (incluidos los concentrados emulsionables)	5-50	40-95	0-15
	Suspensiones acuosas	5-50	40-94	1-20
	Polvos finos	0,10-25	70-99,90	0-5
10	Gránulos esféricos y cilíndricos	0,10-95	1-99,90	0-15
	Composiciones muy concentradas	90-99	0-10	0-2

15 Naturalmente, puede haber presentes unas proporciones menores o mayores de ingrediente activo, de acuerdo con el uso a que se destinan y con las propiedades físicas del compuesto. Algunas veces son convenientes unas relaciones mayores de agente tensoactivo a ingrediente activo y esto se consigue mediante la incorporación a la formulación o durante la mezcla en el tanque.

20 Los diluyentes sólidos típicos han sido descritos por Watkins y colaboradores en "Handbook of Insecticide Dust Diluents and Carriers", segunda edición, Dorland Books, Caldwell, NJ. Los diluyentes adecuados se encuentran en los sólidos finamente divididos o granulados, clasificados como

25 atapulgitas, productos botánicos, calcitas, diatomitas, dolomitas, yeso, caolinitas, calizas, mica, montmorillonoides, fosfatos, pirofilitas, azufre, arena, talcos, tripolitas, vermiculita y productos sintéticos. Entre estos productos

30 sintéticos pueden encontrarse el dióxido de silicio hidratado y precipitado; el silicato cálcico hidratado precipitado, el carbonato cálcico precipitado y los compuestos orgá-

1 nicos sintéticos. Se prefieren los diluyentes más absorban-  
tes para los polvos mojables y los más densos para los pol-  
vos finos. Los diluyentes y disolventes líquidos típicos  
5 han sido descritos por Marsden en "Solvents Guide", segunda  
edición, Interscience, New York, 1950. Para los concentra-  
dos en suspensión se prefiere una solubilidad inferior al  
0,1 %; los concentrados en solución deben ser preferiblemen-  
te estables contra la separación de fases a 0°C. En las  
10 obras "McCutcheon Detergents and Emulsifiers 1975 Annual",  
MC Publ. Corp., Ridgewood, New Jersey, así como la de Sisely  
y Wood, "Encyclopedia of Surface Active Agents", Chemical  
Publ. Co., New York, 1964, se encuentran listas de agentes  
tensoactivos y sus aplicaciones recomendadas. Todas las for-  
mulaciones pueden contener cantidades minoritarias de aditi-  
15 vos para reducir la formación de espuma, el apelmazamiento,  
la corrosión, el desarrollo microbiológico, etc o para mar-  
car visualmente la zona que ha sido tratada.

Algunas veces es conveniente agregar ingredientes pa-  
ra reducir la volatilidad de algunos de los compuestos de  
20 esta invención. Estos aditivos pueden ser materiales forma-  
dores de película como las polivinilpirrolidonas de pesos mo-  
leculares comprendidos aproximadamente entre 20.000 y 100.000;  
alcoholes polivinílicos de pesos moleculares comprendidos  
aproximadamente entre 20.000 y 150.000 y polioxietilenos de  
25 pesos moleculares comprendidos aproximadamente entre 100.000  
y  $6 \times 10^6$ . Estos son algunos ejemplos de aditivos formadores  
de película. Puede utilizarse cualquier material que forme  
una película sobre el ingrediente activo sólido y en la pre-  
paración de la formulación o una película sobre el ingredien-  
30 te activo cuando se ha rociado y secado procedente de una

1 formulación líquida. Otros métodos para reducir la volati-  
lidad pueden ser la incorporación de los compuestos de es-  
ta invención a resinas, ceras, gomas, aceites, cauchos o  
similares y después preparación de las formulaciones como  
5 se ha descrito antes a partir de estas combinaciones.

Las soluciones se preparan simplemente mezclando los  
ingredientes. Las composiciones sólidas finas se preparan  
mezclando y habitualmente moliendo, por ejemplo en un moli-  
no de martillos o de energía fluída. Las suspensiones se pre-  
10 paran por molienda en mojado (véase, por ejemplo, la patente  
estadounidense 3.060.084 de Littler).

Los gránulos pueden prepararse por diversos métodos.  
Por ejemplo, el ingrediente activo puede pulverizarse sobre  
un vehículo granulado preformado. Los vehículos granulados  
15 adecuados son los diluyentes adecuados antes citados, con  
un tamaño de partícula comprendido entre el número 200 (74  
micras) y el n° 10 (2000 micras) de los tamices de las nor-  
mas de Estados Unidos. El intervalo preferido de tamaños de  
partícula es del n° 140 (105 micras) al n° 20 (840 micras)  
20 de los tamices de Estados Unidos. De acuerdo con la natura-  
leza del vehículo, el ingrediente activo puede permanecer  
sobre la superficie del mismo o ser absorbido en él. Habi-  
tualmente, cuando el ingrediente activo permanece sobre la  
superficie del vehículo, se utiliza un agente ligante para  
25 retener el ingrediente activo sobre la superficie. El agente  
ligante debe adherir el ingrediente activo a la superficie  
lo suficiente para que no se desprenda más del 10 % del in-  
grediente activo durante las operaciones normales de transpor-  
te y manipulación. Los agentes ligantes adecuados son materia-  
30 les que por lo menos son parcialmente solubles en cualquier

1 líquido utilizado en la manufactura de la formulación granu-  
lada y que se adhieren a la superficie de los gránulos. Se  
prefieren los ligantes solubles en agua. Los ligantes ade-  
cuados incluyen, aunque sin limitarse a ellos, los polímeros  
5 solubles en agua como alcoholes polivinílicos de pesos mole-  
culares comprendidos aproximadamente entre 20.000 y 150.000;  
polivinilpirrolidonas de pesos moleculares de 20.000 a 100.000  
aproximadamente y polioxietilenos de pesos moleculares de  
10 100.000 a  $6 \times 10^6$  aproximadamente. Otros ligantes adecuados  
son los ligninsulfonatos, almidones, azúcares y ciertos  
agentes tensoactivos citados en "McCutcheon Detergent and  
Emulsifiers 1975 Annual", MC Publ. Corp., Ridgewood, New  
Jersey.

15 El ingrediente activo puede pulverizarse como solu-  
ción en un disolvente adecuado, que puede ser o no separado  
de la formulación. Si el ingrediente activo es un líquido,  
puede pulverizarse sobre el vehículo directamente o mezclar-  
se con el mismo. Si es un sólido, puede ser fundido y apli-  
cado directamente en forma líquida. Si se desean gránulos  
20 de muy poca concentración, el ingrediente activo puede ser  
vaporizado sobre el vehículo. También pueden prepararse grá-  
nulos por técnicas de aglomeración. Por ejemplo, el ingredien-  
te activo y un diluyente sólido finamente dividido pueden  
mezclarse y aglomerarse por técnicas conocidas, como pulve-  
25 rización con un líquido en un lecho fluidificado o en un gra-  
nulador de bandeja. El ingrediente activo y el diluyente tam-  
bién pueden mezclarse con otros ingredientes de la formulación  
y transformarse en gránulos cilíndricos. Los gránulos pueden  
30 ser después machacados hasta el tamaño deseado. Pueden prepa-  
rarse gránulos pulverizando el material activo sobre vehículos

1 granulados preformados o por técnicas de aglomeración.

Véase J.E. Browning, "Agglomeration", Chemical Engineering, 4 de Diciembre de 1967, págs. 147ff y "Perry's Chemical Engineers Handbook", cuarta edición, McGraw-Hill, N.Y. 1963, págs. 8-59ff.

5 Para más información relativa a la técnica de la formulación, véanse, por ejemplo, las siguientes referencias:

10 H.M. Loux, patente estadounidense 3.235.361, 15 de Febrero de 1966, columna 6 línea 16 a columna 7 línea 19 y Ejemplos 10 a 41.

R.W. Luckenbaugh, patente estadounidense 3.309.192, 14 de Marzo de 1967, columna 5 línea 43 a columna 7 línea 62 y Ejemplos 8, 12, 15, 39, 41, 52, 53, 58, 132, 138-140, 162-164, 166, 167, 169-182.

15 H. Gysin y E. Knüsli, patente estadounidense 2.891.855, 23 de Junio de 1959, columna 3 línea 66 a columna 5 línea 17 y Ejemplos 1-4.

G.C. Klingman, "Weed Control as a Science", John Wiley & Sons, Inc., New York, 1961, págs. 81-96.

20 J.D. Fryer y S.A. Evans, "Weed Control Handbook", quinta edición, Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1968, págs. 101-103.

EJEMPLO 16

<u>Gránulos</u>	<u>%</u>
25 2-(4-cloro-2-fluorfenil)-4,5,6,7-tetrahidro-3-metoxi-2H-indazol	10
gránulos de atapulgita (bajos en materia volátil, 0,71-0,30 mm; tamices 25-50 de las normas estadounidenses)	90
30 El ingrediente activo se calienta a 105° aproximada-	

1 mente y se rocía sobre gránulos de atapulgita desempolvados y previamente calentados, en una mezcladora de doble cono. Después los gránulos se dejan enfriar y se envasan.

EJEMPLO 17

5

<u>Solución</u>	<u>%</u>
2-(4-clorofenil)-4,5,6,7-tetrahi-	
dro-3-metoxi-2H-indazol	20
dimetilformamida	80

10 Se combinan los ingredientes y se agitan para producir una solución que puede ser utilizada para aplicaciones a volumen reducido.

EJEMPLO 18

15

<u>Gránulos cilíndricos extruídos.</u>	<u>%</u>
2-(4-cloro-2-fluorfenil)-4,5,6,7-te	
trahidro-3-metoxi-2H-indazol	1
sulfato sódico anhidro	10
ligninsulfonato cálcico crudo	5
alquilnaftalensulfonato sódico	1
polioxietileno	1
20 bentonita cálcica/magnésica	82

25 Se mezclan los ingredientes, se muelen a martillos y después se humedecen con alrededor del 12 % de agua. La mezcla se extruye en forma de cilindros de unos 3 mm de diámetro, que se cortan para producir gránulos cilíndricos de unos 3 mm de longitud. Estos pueden ser utilizados directamente después de secados o los gránulos secos pueden ser machacados hasta que atraviesan un tamiz del n° 20 de las normas estadounidenses (aperturas de 0,84 mm). Los gránulos retenidos sobre un tamiz del n° 40 (aperturas de 0,42 mm) pueden ser envasados para uso y los finos pueden ser reciclados.

30

1            Todos los compuestos de esta invención pueden ser for-  
mulados de esta manera.

EJEMPLO 19

	<u>Concentrado emulsionable</u>	<u>%</u>
5	2-(4-cloro-2-fluorfenil)-4,5,6,7- tetrahidro-3-metoxi-2H-indazol	20
	mezcla de sulfonatos solubles en aceite y polioxietilenéteres	4
	xileno	76

10           Los ingredientes se combinan y agitan hasta que la  
disolución es completa. Se incluye un filtro de rejilla fina  
en la operación de envasado para garantizar la ausencia de  
cualquier materia extraña no disuelta en el producto.

EJEMPLO 20

	<u>Suspensión acuosa</u>	<u>%</u>
15	2-(4-clorofenil)-4,5,6,7-tetra- hidro-3-metoxi-2H-indazol	40,0
	ácido poliacrílico espesante	0,3
	éter polietilenglicólico de dode- cilfenol	0,5
20	fosfato disódico	1,0
	fosfato monosódico	0,5
	alcohol polivinílico	1,0
	pentaclorofenol	0,4
25	agua	56,3

Los ingredientes se muelen juntos en un molino de  
arena para producir partículas, prácticamente todas ellas  
de un tamaño inferior a 5 micras.

30

1

EJEMPLO 21

<u>Polvo mojable</u>	<u>%</u>
2-(4-cloro-2-fluorfenil)-4,5,6,7-tetra	
hidro-3-metoxi-2H-indazol	50
alquilnaftalensulfonato sódico	2
ligninsulfonato sódico	2
sílice amorfa sintética	3
caolinita	43

5

10

Los ingredientes se mezclan bien, se pasan por un molino de aire para producir un tamaño medio de partícula inferior a 15 micras, se mezclan de nuevo y se tamizan por un tamiz del n° 50 de las normas estadounidenses (aperturas de 0,3 mm) antes de envasarlos.

15

EJEMPLO 22

<u>Concentrado de gran potencia</u>	<u>%</u>
2-(4-clorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-	
3-metoxi-2H-indazol	99
éter polietilenglicólico de trimetil-	
nonanol	1

20

El agente tensoactivo se rocía sobre el ingrediente activo en una mezcladora y la mezcla se tamiza por un tamiz del n° 40 de las normas estadounidenses (aperturas de 0,42 mm) antes de envasarlos. El concentrado puede ser formulado más tarde para su aplicación práctica.

25

EJEMPLO 23

<u>Gránulos de baja potencia</u>	<u>%</u>
2-(4-cloro-2-fluorfenil)-4,5,6,7-te-	
trahidro-3-metoxi-2H-indazol	0,5
polivinilpirrolidona	1

30

1 gránulos de atapulgita (poca materia volátil, 0,59-0,25 mm; tamaño n° 30-60 de los tamices estadounidenses) 98,5

5 Se atomizan lentamente 40 g de una solución que contiene 2,5 % de 2-(4-cloro-2-fluorfenil)-4,5,6,7-tetrahidro-3-metoxi-2H-indazol y 5 % de polivinilpirrolidona en alcohol metílico sobre un lecho fluidificado de gránulos de atapulgita (197 g). La fluidificación de los gránulos se prosigue después de completada la atomización y hasta que se ha evaporado todo el alcohol metílico de los gránulos. Estos últimos se envasan para uso.

10

EJEMPLO 24

Gránulos cilíndricos extruídos

15

	<u>%</u>
2-(4-clorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-3-metoxi-2H-indazol	25
sulfato sódico anhidro	10
ligninsulfonato cálcico crudo	5
alquilnaftalensulfonato sódico	1
bentonita cálcica/magnésica	59

20

Los ingredientes se mezclan, se muelen a martillos y se humedecen con alrededor de 10-12 % de agua. Después la mezcla se extruye como cilindros de unos 3 mm de diámetro, que se cortan a unos 3 mm de longitud. Estos gránulos pueden ser utilizados directamente después de secos o los gránulos secos pueden ser machacados hasta que atraviesan un tamiz del n° 20 de las normas estadounidenses (aperturas de 0,84 mm). Los gránulos retenidos en un tamiz del n° 40 de las normas estadounidenses (aperturas de 0,42 mm) pueden ser envasados para uso y los finos pueden ser reciclados.

25

30

1

EJEMPLO 25

Gránulos

g

2-(4-cloro-2-fluorfenil)-4,5,6,7-tetrahidro-3-metoxi-2H-indazol

2

5

gránulos de atapulgita (poca materia volátil, 0,71-0,30 mm; tamices del n° 25-50 de las normas estado unidenses)

98

10

El ingrediente activo se calienta a 105° aproximadamente y se pulveriza sobre los gránulos desempolvados y previamente calentados en una mezcladora de doble cono. Los gránulos se dejan enfriar y se envasan para uso.

EJEMPLO 26

Gránulos de baja potencia

g

15

2-(4-cloro-2-fluorfenil)-4,5,6,7-tetrahidro-3-metoxi-2H-indazol

0,2

sulfato sódico anhidro

10

ligninsulfonato cálcico crudo

5

alquilnaftalensulfonato sódico

1

20

arcilla atapulgítica finamente dividida

83,8

25

Los ingredientes se mezclan, se muelen a martillo y se introducen en un granulador de lecho fluidificado. Se aspira agua en el lecho fluidificado de polvo hasta que se forman pequeños gránulos. Entonces se interrumpe la aspiración de agua pero se prosigue la fluidificación para secar los gránulos formados. Se sacan los gránulos del granulador y se tamizan hasta que atraviesan un tamiz del n° 20 de las normas estadounidenses (aperturas de 0,84 mm). Los gránulos retenidos sobre un tamiz del n° 40 de las normas estadounidenses

30

1 (aperturas de 0,42 mm) se envasan para su uso. Los gránulos mayores de 0,84 mm se muelen y se reciclan. También se reciclan los finos menores de 0,42 mm.

EJEMPLO 27

5 Gránulos extruídos

	<u>%</u>
2-(4-clorofenil)-4,5,6,7-tetrahi	
dro-3-metoxi-2H-indazol	0,1
sulfato sódico anhidro	10
ligninsulfonato cálcico crudo	5
10 alquilnaftalensulfonato sódico	1
polioxietileno	1
bentonita cálcica/magnésica	82,9

15 Los ingredientes se mezclan, se muelen a martillos y después se humedecen con alrededor del 12 % de agua. La mezcla húmeda se extruye como cilindros de 1 mm de diámetro aproximadamente y 2 mm de longitud. Estos pequeños gránulos se secan y envasan. Se aplican directamente.

EJEMPLO 28

20 Gránulos de baja potencia

	<u>%</u>
2-(4-cloro-2-fluorfenil)-4,5,6,7-te-	
trahidro-3-metoxi-2H-indazol	0,1
dimetilformamida	5
gránulos de atapulgita (bajos en ma-	
25 teria volátil, 0,59-0,25 mm; tamices	
núms. 30-60 de las normas estadouni-	
denses)	94,9

30 El ingrediente activo se disuelve en dimetilformamida. Esta solución se atomiza muy lentamente sobre un lecho rápidamente volteado de los gránulos de atapulgita. Después de completada la aplicación del ingrediente activo, la formula-

1 ción se mezcla durante algunos minutos más. La dimetilformamida no se separa de la formulación. Los gránulos se envasan para uso.

EJEMPLO 29

5 Concentrado emulsionable %

2-(4-clorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-3-metoxi-2H-indazol	20
mezcla de sulfonato soluble en aceite con éteres polioxietilénicos	6
10 disolvente hidrocarburado aromático con un punto de inflamacion en cápsula cerrada entre 100 y 115°F (38 y 46°C)	74

15 Los ingredientes se combinan y agitan hasta que la disolución es completa. Se filtra la solución antes de envasarla a través de un filtro fino para separar cualquier materia extraña no disuelta.

EJEMPLO 30

20 Gránulos de baja potencia %

2-(4-clorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-3-metoxi-2H-indazol	0,1
ligninsulfonato sódico	5
25 gránulos de arena preformados, con una distribución de tamaños de partícula desde el tamiz n° 140 (105 micras) hasta el tamiz n° 50 (297 micras)	94,9

30 El ingrediente activo y el ligninsulfonato sódico se disuelven en alcohol metílico. Esta solución se atomiza lentamente sobre un lecho volteado de los gránulos de arena. Una vez completada la atomización, los gránulos volteados se calientan para separar el alcohol metílico. Los gránulos

1 resultantes se envasan para uso.

EJEMPLO 31

Gránulos

5 2-(4-clorofenil)-3-metil-4,5,6,7-tetra-  
hidro-2H-indazol 10 %  
gránulos de atapulgita (bajos en mate-  
ria volátil, 0,71-0,30 mm; tamices nú-  
meros 25-50 de las normas estadouni-  
denses) 90 %

10 El ingrediente activo se calienta a 90°C aproximada-  
mente y se atomiza sobre gránulos de atapulgita desempolvados  
y previamente calentados, que están siendo volteados en una  
mezcladora de doble cono. Después se dejan enfriar los gránu-  
los y se envasan.

15 EJEMPLO 32

Solución

20 2-(2,4-difluorfenil)-3-metil-4,5,6,7-tetra-  
hidro-2H-indazol 20 %  
dimetilformamida 80 %

Los ingredientes se combinan y agitan para producir  
una solución que puede ser utilizada para aplicaciones de  
volumen reducido.

EJEMPLO 33

Gránulos extruídos

25 2-(4-cloro-2-fluorfenil)-3-metil-4,5,6,7-te-  
trahidro-2H-indazol 1 %  
sulfato sódico anhidro 10 %  
ligninsulfonato cálcico crudo 5 %  
alquilnaftalensulfonato sódico 1 %  
30 polioxietileno (peso molecular promedio

1                    4 x 10<sup>6</sup>)                    1 %  
                     bentonita cálcica/magnésica                    82 %

5                    Los ingredientes se mezclan, se muelen a martillos y después se humedecen con alrededor del 12 % de agua. La mezcla se extruye en forma de cilindros de unos 3 mm de diámetro, que se cortan para producir gránulos de unos 3 mm de longitud. Estos pueden ser utilizados directamente después de secos o bien los gránulos secos pueden ser machacados hasta que atraviesan un tamiz del n° 20 (aperturas de 0,84 mm).  
10                    Los gránulos retenidos en un tamiz del n° 40 (aperturas de 0,42 mm) pueden ser envasados para uso y los finos reciclados. Todos los compuestos de esta invención pueden ser formulados de esta manera.

15                    EJEMPLO 34

Concentrado emulsionable

                     2-(4-clorofenil)-3-metil-4,5,6,7-tetrahi-  
                     dro-2H-indazol                    25 %  
                     mezcla de sulfonatos solubles en aceite y  
                     éteres polioxietilénicos                    4 %  
20                    xileno                    71 %

                     Los ingredientes se combinan y agitan hasta que la disolución es completa. En la operación de envasado se incluyen filtros de malla fina para garantizar la ausencia de cualquier materia extraña no disuelta en el producto.

25                    EJEMPLO 35

Suspensión acuosa

                     2-(4-cloro-2-fluorfenil)-3-metil-4,5,6,7-  
                     tetrahidro-2H-indazol                    40,0 %  
                     ácido poliacrílico espesante                    0,3 %  
30                    éter polietilenglicólico de dodecifenol                    0,5 %

1	fosfato disódico	1,0 %
	fosfato monosódico	0,5 %
	alcohol polivinílico	1,0 %
	pentaclorofenol	0,4 %
5	agua	56,3 %

Los ingredientes se muelen juntos en un molino de arena para producir partículas todas ellas prácticamente de un tamaño inferior a 5 micras.

EJEMPLO 36

10 Polvo mojable

	2-(4-cloro-2-fluorfenil)-3-metil-4,5,6,7-	
	tetrahidro-2H-indazol	50 %
	alquilnaftalensulfonato sódico	2 %
	ligninsulfonato sódico	2 %
15	sílice amorfa sintética	3 %
	caolinita	43 %

Los ingredientes se mezclan bien, se pasan por un molino de aire para producir un tamaño promedio de partícula inferior a 15 micras, se vuelve a mezclar y se tamiza por un tamiz del n° 50 (aperturas de 0,3 mm) antes de envasar.

EJEMPLO 37

Concentrado de gran potencia

	2-(4-cloro-2-fluorfenil)-3-metil-4,5,6,7-	
	tetrahidro-2H-indazol	99 %
25	éter trimetilnonílico de polietilenglicol	1 %

El agente tensoactivo se atomiza sobre el ingrediente activo en una mezcladora y la mezcla se tamiza a través de tamices del n° 40 (aperturas de 0,42 mm) antes de envasarla. El concentrado puede ser formulado todavía más para uso práctico.

30

1

EJEMPLO 38

Gránulos de baja potencia

5

2-(4-clorofenil)-3-metil-4,5,6,7-tetra-	
hidro-2H-indazol	0,5 %
polivinilpirrolidona	1 %
gránulos de atapulgita (bajos en materia	
volátil, 0,59-0,25. mm; tamaño de malla	
n° 30-60 de las normas estadounidenses)	98,5 %

10

Se atomizan lentamente 40 g de una solución que contiene 2,5 % de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol y 5 % de polivinilpirrolidona disueltos en alcohol metílico sobre un lecho fluidificado de gránulos de atapulgita (197 g). La fluidificación de los gránulos se prosigue después de completada la atomización y hasta que se ha evaporado todo el alcohol metílico de los gránulos. Los gránulos se envasan para uso.

15

EJEMPLO 39

Gránulos extruídos

20

2-(4-clorofenil)-3-metil-2,4,5,6-tetrahi-	
drociclopentapirazol	25 %
sulfato sódico anhidro	10 %
ligninsulfonato cálcico crudo	5 %
alquilnaftalensulfonato sódico	1 %
bentonita cálcica/magnésica	59 %

25

Los ingredientes se mezclan, se muelen a martillos y se humedecen con alrededor de 10-12 % de agua. Después la mezcla se extruye como cilindros de unos 3 mm de diámetro que se cortan a una longitud de unos 3 mm. Estos gránulos pueden ser utilizados directamente después de secos o bien los gránulos secos pueden ser machacados hasta que atravie-

30

1 san un tamiz del n° 20 (aperturas de 0,84 mm). Los gránulos retenidos sobre un tamiz del n° 40 (aperturas de 0,42 mm) pueden ser envasados para uso y los finos reciclados.

EJEMPLO 40

5 Gránulos

2-(4-cloro-2-fluorfenil)-3-metil-2,4,5,6-tetrahidrociclopentapirazol 2 %

gránulos de atapulgita (bajos en materia volátil, 0,71-0,30 mm; tamices números

10 25-50 de las normas estadounidenses) 98 %

El ingrediente activo se calienta a 100°C aproximadamente y se atomiza sobre los gránulos desempolvados y previamente calentados en una mezcladora de doble cono. Los gránulos se dejan enfriar y se envasan para uso.

15

EJEMPLO 41

Gránulos de baja potencia

2-(4-clorofenil)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol 0,2 %

sulfato sódico anhidro 10,0 %

20 ligninsulfonato cálcico crudo 5,0 %

alquilnaftalensulfonato sódico 1,0 %

arcilla atapulgítica finamente dividida 83,8 %

Los ingredientes se mezclan, se muelen a martillos y se introducen en un granulador de lecho fluidificado. Se aspira agua en el lecho fluidificado de polvo hasta que se forman pequeños gránulos. Entonces se interrumpe la aspiración de agua pero se prosigue la fluidificación para secar los gránulos formados. Se retiran los gránulos del granulador y se tamizan hasta que atraviesan un tamiz del n° 20 (aperturas

25

30 de 0,84 mm). Los gránulos retenidos sobre un tamiz del n° 40

1 (apertura de 0,42 mm) se envasan para uso. Los gránulos mayores de 0,84 mm se muelen y reciclan. Los finos menores de 0,42 mm también se reciclan.

EJEMPLO 42

5 Gránulos extruídos

2-(2,4-difluorfenil)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol	0,1 %
sulfato sódico anhidro	10,0 %
ligninsulfonato cálcico crudo	5,0 %
alquilnaftalensulfonato sódico	1,0 %
polixietileno (peso molecular promedio $4 \times 10^6$ )	1,0 %
bentonita cálcica/magnésica	82,9 %

10

15

Los ingredientes se mezclan, se muelen a martillos y después se humedecen con alrededor del 12 % de agua. La mezcla húmeda se extruye como cilindros de 1 mm de diámetro y 2 mm de longitud aproximadamente. Estos pequeños gránulos se secan y envasan. Se aplican directamente.

EJEMPLO 43

20

Gránulos de poca potencia

2-(4-cloro-2-fluorfenil)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol	0,15 %
dimetilformamida	5,00 %
gránulos de atapulgita (bajos en materia volátil, 0,59-0,25 mm; tamices números 30-60 de las normas estadounidenses)	94,85 %

25

30

El ingrediente activo se disuelve en dimetilformamida. Esta solución se atomiza muy lentamente sobre un lecho rápidamente volteado de los gránulos de atapulgita. Después de completada la aplicación del ingrediente activo, la formula-

1 ción se mezcla durante algunos minutos más. La dimetilformamida no se separa de la formulación. Los gránulos se envasan para uso.

EJEMPLO 44

5 Concentrado emulsionable

2-(4-clorofenil)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol 20 %

mezcla de sulfonatos solubles en aceite con éteres polioxietilénicos 6 %

10 disolvente hidrocarburado aromático con un punto de inflamación en cápsula cerrada entre 100 y 115°F (38 y 46°C) 74 %

15 Los ingredientes se combinan y agitan hasta que la disolución es completa. La solución se filtra antes de envasarla a través de un filtro de malla fina para eliminar cualquier materia extraña no disuelta.

EJEMPLO 45

Gránulos de baja potencia

20 2-(4-cloro-2-fluorfenil)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol 0,1 %

ligninsulfonato sódico 5,0 %

25 gránulos de arena preformados, con una distribución de tamaños de partícula del tamiz n° 140 (105 micras) al tamiz n° 50 (297 micras) 94,9 %

30 El ingrediente activo y el ligninsulfonato sódico se disuelven en alcohol metílico. Esta solución se atomiza lentamente sobre un lecho volteado de los gránulos de arena. Una vez completada la atomización, los gránulos volteados se ca-  
lientan para separar el alcohol metílico. Los gránulos resul-

1 tantes se envasan para uso.

EJEMPLO 46

Gránulos

5 2-(4-cloro-2-fluorfenil)-4,5,6,7-tetra-  
trahidro-2H-indazol-3-carbonitrilo 10 %  
gránulos de atapulgita (bajos en mate-  
ria volátil, 0,71-0,30 mm; tamices núme-  
ros 25-50 de las normas estadounidenses) 90 %

10 El ingrediente activo se calienta a 105° aproxima-  
mente y se atomiza sobre gránulos de atapulgita despolvados  
y previamente calentados en una mezcladora de doble cono.  
Después los gránulos se dejan enfriar y se envasan.

EJEMPLO 47

Solución

15 2-(4-cloro-2-fluorfenil)-4,5,6,7-tetra-  
hidro-2H-indazol-3-carbonitrilo 20 %  
dimetilformamida 80 %

20 Los ingredientes se combinan y agitan para producir  
una solución que puede ser utilizada para aplicaciones de  
volumen reducido.

EJEMPLO 48

Gránulos extruídos

25 2-(4-cloro-2-fluorfenil)-4,5,6,7-tetrahi-  
dro-2H-indazol-3-carbonitrilo 1 %  
sulfato sódico anhidro 10 %  
ligninsulfonato cálcico crudo 5 %  
alquilnaftalensulfonato sódico 1 %  
polioxietileno 1 %  
30 bentonita cálcica/magnésica 82 %

Los ingredientes se mezclan, se muelen a martillos y

1 después se humedecen con alrededor del 12 % de agua. La mez-  
cla se extruye como cilindros de unos 3 mm de diámetro, que  
se cortan para producir gránulos de unos 3 mm de longitud.  
Estos pueden ser utilizados directamente después de secos  
5 o bien los gránulos secos pueden ser machacados hasta que  
atraviesan un tamiz del n° 20 de las normas estadounidenses  
(aperturas de 0,84 mm). Los gránulos retenidos en un tamiz  
del n° 40 (aperturas de 0,42 mm) pueden ser envasados para  
uso y los finos reciclados. Todos los compuestos de esta  
10 invención pueden ser formulados de esta manera.

EJEMPLO 49

Concentrado emulsionable

15	2-(4-cloro-2-fluorfenil)-4,5,6,7-tetra- hidro-2H-indazol-3-carbonitrilo	20 %
	mezcla de sulfonatos solubles en aceite y éteres polioxietilénicos	4 %
	xileno	76 %

Los ingredientes se combinan y agitan hasta que la  
disolución es completa. En la operación de envasado se in-  
20 cluye un filtro de malla fina para garantizar la ausencia  
de cualquier materia extraña no disuelta en el producto.

EJEMPLO 50

Suspensión acuosa

25	2-(4-cloro-2-fluorfenil)-4,5,6,7-tetra- hidro-2H-indazol-3-carbonitrilo	40,0 %
	ácido poliacrílico espesante	0,3 %
	éter polietilenglicólico de dodecil- fenol	0,5 %
	fosfato disódico	1,0 %
30	fosfato monosódico	0,5 %

1	alcohol polivinílico	1,0 %
	pentaclorofenol	0,4 %
	agua	56,3 %

5 Los ingredientes se muelen en un molino de arena para producir partículas prácticamente todas ellas de un tamaño inferior a 5 micras.

EJEMPLO 51

Polvo mojable

10	2-(4-cloro-2-fluorfenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-carbonitrilo	50 %
	alquilnaftalensulfonato sódico	2 %
	ligninsulfonato sódico	2 %
	sílice amorfa sintética	3 %
	caolinita	43 %

15 Los ingredientes se mezclan bien, se pasan por un molino neumático para producir un tamaño medio de partícula inferior a 15 micras, se mezclan de nuevo y se tamizan por un tamiz del n° 50 (aperturas de 0,3 mm) antes de envasar.

EJEMPLO 52

Concentrado de gran potencia

25	2-(4-cloro-2-fluorfenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-carbonitrilo	99 %
	éter trimetilnonílico de polietilenglicol	1 %

30 El agente tensoactivo se atomiza sobre el ingrediente activo en una mezcladora y la mezcla se tamiza a través de un tamiz del n° 40 (aperturas de 0,42 mm) antes de envasar. El concentrado puede ser formulado de nuevo para uso práctico.

1

EJEMPLO 53

Gránulos de baja potencia

5

2-(4-cloro-2-fluorfenil)-4,5,6,7-tetra-	
trahidro-2H-indazol-3-carbonitrilo	0,5 %
polivinilpirrolidona	1 %
gránulos de atapulgita (bajos en materia	
volátil, 0,59-0,25 mm; tamaño del ta-	
miz 30-60 de las normas estadounidenses)	98,5 %

10

Se atomizan lentamente 40 g de una solución que contiene 2,5 % de 2-(4-cloro-2-fluorfenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-carbonitrilo y 5 % de polivinilpirrolidona disueltos en alcohol metílico sobre un lecho fluidificado de gránulos de atapulgita (197 g). Se prosigue la fluidificación de los gránulos hasta que la atomización es completa y hasta que todo el alcohol metílico se ha evaporado de los gránulos. Los gránulos se envasan para uso.

15

EJEMPLO 54

Gránulos extruídos

20

2-(4-cloro-2-fluorfenil)-4,5,6,7-tetra-	
hidro-2H-indazol-3-carbonitrilo	25 %
sulfato sódico anhidro	10 %
ligninsulfonato cálcico crudo	5 %
alquilnaftalensulfonato sódico	1 %
bentonita cálcica/magnésica	59 %

25

Los ingredientes se mezclan, se muelen a martillos y se humedecen con alrededor de 10-12 % de agua. Después la mezcla se extruye como cilindros de unos 3 mm de diámetro que se cortan a una longitud de unos 3 mm. Estos gránulos pueden ser utilizados directamente después de secos o los gránulos secos pueden ser machacados hasta que atravie-

30

1 san un tamiz del n° 20 (aperturas de 0,84 mm). Los gránulos  
retenidos sobre un tamiz del n° 40 (aperturas de 0,42 mm)  
pueden ser envasados para uso y los finos reciclados.

EJEMPLO 55

5 Gránulos

2-(4-cloro-2-fluorfenil)-4,5,6,7-tetra-  
hidro-2H-indazol-3-carbonitrilo 2 %

gránulos de atapulgita (bajos en mate-  
ria volátil, 0,71-0,30 mm; tamices núme-  
ros 25-50 de las normas estadounidenses) 98 %

10 El ingrediente activo se calienta a 105° aproximada-  
mente y se atomiza sobre los gránulos desempolvados y pre-  
viamente calentados en una mezcladora de doble cono. Los  
gránulos se dejan enfriar y se envasan para uso.

15 EJEMPLO 56

2-(4-cloro-2-fluorfenil)-4,5,6,7-tetrahi-  
dro-2H-indazol-3-carbonitrilo 0,2 %

sulfato sódico anhidro 10 %

ligninsulfonato cálcico crudo 5 %

20 alquilnaftalensulfonato sódico 1 %

arcilla atapulgítica finamente divi-  
dida 83,8 %

25 Los ingredientes se mezclan, se muelen a martillos y  
se introducen en un granulador de lecho fluidificado. Se aspi-  
ra agua en el lecho fluidificado de polvo hasta que se for-  
man pequeños gránulos. Entonces se interrumpe la aspiración  
de agua pero se prosigue la fluidificación para secar los  
gránulos formados. Se retiran los gránulos del granulador y  
se tamizan hasta que atraviesan un tamiz del n°.20 (apertu-  
ras de 0,42 mm). Los gránulos retenidos en un tamiz del n° 40

30

1 (aperturas de 0,42 mm) se envasan para uso. Los gránulos mayores de 0,84 mm se muelen y reciclan. Los finos menores de 0,42 mm también se reciclan.

EJEMPLO 57

5 Gránulos extruídos

	2-(4-cloro-2-fluorfenil)-4,5,6,7-tetra-	
	hidro-2H-indazol-3-carbonitrilo	0,1 %
	sulfato sódico anhidro	10 %
	ligninsulfonato cálcico crudo	5 %
10	alquilnaftalensulfonato sódico	1 %
	polioxietileno	1 %
	bentonita cálcica/magnésica	82,9 %

15 Los ingredientes se mezclan, se muelen a martillos y después se humedecen con alrededor del 12 % de agua. La mezcla húmeda se extruye como cilindros de 1 mm de diámetro y 2 mm de longitud. Estos pequeños gránulos se secan y envasan. Se aplican directamente.

EJEMPLO 58

20 Gránulos de baja potencia

	2-(4-cloro-2-fluorfenil)-4,5,6,7-tetrahi-	
	dro-2H-indazol-3-carbonitrilo	0,15 %
	dimetilformamida	5 %
	gránulos de atapulgita (bajos en materia	
	volátil, 0,59-0,25 mm, tamices n° 30-60	
25	de las normas estadounidenses)	94,85 %

30 El ingrediente activo se disuelve en dimetilformamida. Esta solución se atomiza muy lentamente sobre un lecho rápidamente volteado de los gránulos de atapulgita. Una vez completada la aplicación del ingrediente activo, la formulación se mezcla durante algunos minutos más. La dimetilfor-

1 mamida no se separa de la formulación. Los gránulos se envasan para uso.

EJEMPLO 59

Concentrado emulsionable

5 2-(4-cloro-2-fluorfenil)-4,5,6,7-tetra-  
trahidro-2H-indazol-3-carbonitrilo 20 %  
mezcla de sulfonatos solubles en  
aceite con éteres polioxietilénicos 6 %  
10 disolvente hidrocarburado aromáti-  
co con un punto de inflamación en  
cápsula cerrada entre 100 y 115°F  
(38 y 46°C) 74 %

15 Los ingredientes se combinan y agitan hasta que la  
disolución es completa. La solución se filtra antes de envasarla a través de un filtro de malla fina para separar cualquier materia extraña no disuelta.

EJEMPLO 60

Gránulos de poca potencia

20 2-(4-cloro-2-fluorfenil)-4,5,6,7-tetra-  
hidro-2H-indazol-3-carbonitrilo 0,1 %  
ligninsulfonato sódico 5 %  
gránulos de arena preformados con una  
distribución de tamaño de partícula  
25 desde el tamiz n° 140 (105 micras)  
hasta el tamiz n° 50 (297 micras) 94,9 %

30 El ingrediente activo y el ligninsulfonato sódico se disuelven en alcohol metílico. Esta solución se atomiza lentamente sobre un lecho volteado de los gránulos de arena. Una vez completada la atomización, los gránulos volteados se calientan para eliminar el alcohol metílico. Los gránulos

1 resultantes se envasan para uso.

Además de los ingredientes activos de esta invención, las composiciones pueden contener otros productos químicos agrícolas convencionales como fertilizantes, modificadores del desarrollo de las plantas o herbicidas.

5 Por ejemplo, los compuestos de Fórmula I pueden ser combinados con los siguientes herbicidas:

- (1) 5-t-butyl-3-(2,4-dicloro-5-isopropoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-ona,
- 10 (2) 6-metiltio-2,4-bis(etilamino)-s-triazina,
- (3) 2,2-dióxido de 3-isopropil-(1H)-benzo-2,1,3-tiodiazin-4-ona,
- (4) ácido 2,4-diclorofenoxiacético y ésteres y sales afines,
- (5) di-isopropiltiocarbamato de S-(2,2,3-tricloroalilo),
- 15 (6) 2-{4-(2,4-diclorofenoxi)}propanoato de metilo,
- (7) metilsulfato de 1,2-dimetil-3,5-difenil-1H-pirazolio,
- (8) 3-clorocarbanilato de 4-cloro-2-butinilo.

Los compuestos de fórmula I también pueden ser combinados con otros herbicidas y son especialmente útiles en combinación con bromacil {3-(sec-butyl)-5-bromo-6-metiluracilo}, diuron {3-(3,4-diclorofenil)-1,1-dimetilurea}, 3-ciclohexil-1-metil-6-dimetilamino-s-triazin-2,4(1H,3H)-diona, paraquat {ion 1,1'-dimetil-4,4'-bipiridinio}, t-butylcarbamato de m-(3,3-dimetilureido)fenilo, ácido 2-metil-4-clorofenoxiacético, sus sales y ésteres, 4-amino-6-t-butyl-3-metiltio-as-triazin-5(4H)-ona, éteres aril-4-nitrofenílicos como éter 2,4,6-triclorofenil-4-nitrofenílico y éter 2,4-diclorofenil-4-nitrofenílico, para controlar un amplio espectro de malas hierbas.

30 Los productos químicos agrícolas antes citados son

1 ilustrativos de los compuestos que pueden mezclarse con los  
compuestos activos de esta invención y no se pretende que  
limiten la invención en modo alguno.

EJEMPLO 61

5 Para uso industrial, pueden prepararse gránulos a  
partir de:

2-(4-cloro-2-fluorfenil)-4,5,6,7-tetra-  
hidro-2H-indazol-3-carbonitrilo 5 %  
3-ciclohexil-1-metil-6-dimetilamino-  
10 s-triazin-2,4(1H,3H)-diona 5 %  
gránulos de atapulgita del n° 25-50 90 %

15 Los ingredientes activos se mezclan y después se ca-  
lientan a 100° aproximadamente y se pulverizan sobre los  
gránulos desempolvados y previamente calentados en una mez-  
cladora de doble cono. Los gránulos tratados se dejan des-  
pués enfriar y se envasan.

EJEMPLO 62

20 Para uso industrial, pueden prepararse gránulos a  
partir de:

2-(4-cloro-2-fluorfenil)-4,5,6,7-tetra-  
hidro-3-metoxi-2H-indazol 5 %  
3-ciclohexil-1-metil-6-dimetilamino-s-  
25 triazin-2,4(1H,3H)-diona 5 %  
gránulos de atapulgita del n° 25-50 90 %

30 Los ingredientes activos se mezclan y después se ca-  
lientan a 105° aproximadamente y se atomizan sobre los grá-  
nulos desempolvados y previamente calentados en una mezcla-  
dora de doble cono. Después los gránulos tratados se dejan  
enfriar y se envasan.

1 Utilidad

Los compuestos de Fórmula I, donde Q es  $-O-CH_3$ ,  $-S(O)_m-CH_3$  o  $-CH_3$ , son útiles para el control selectivo de pre-emergencia de la vegetación indeseable en cultivos como arroz y trigo. Cuando Q es  $-O-CH_3$  o  $-S(O)_m-CH_3$ , son útiles asimismo para el control selectivo de pre-emergencia de la vegetación indeseable en los campos de cacahuet. Cuando Q es metilo, también son útiles para el control de post-emergencia de malas hierbas en ciertos cultivos, por ejemplo arroz.

Además, los compuestos de esta invención donde Q es  $-O-CH_3$ ,  $-S(O)_m-CH_3$  o  $-CH_3$ , pueden ser utilizados como tratamientos dirigidos al control de pre- o post-emergencia de las malas hierbas en diversos cultivos como soja, cacahuet, algodón, judía verde y arroz plantado en surcos. Estos últimos compuestos también son útiles para el control de las malas hierbas en cultivos transplantados como arroz, tabaco, tomates, col, batatas, lechuga, pimientos y berenjenas. Cuando Q es metilo, los compuestos de esta invención son útiles para el control de las malas hierbas en el apio transplantado. El tratamiento puede ser aplicado a la superficie del terreno antes del transplante y el cultivo transplantado al terreno tratado o puede ser incorporado al terreno antes del transplante y el cultivo plantado en el terreno tratado. El tratamiento puede ser aplicado después de que el cultivo ha sido transplantado si se tiene cuidado de mantener el producto químico fuera del contacto con el follaje.

Los compuestos de esta invención donde Q es ciano también pueden ser utilizados para el control de la vegeta-

1 ción indeseable en arroz, trigo y otros cultivos incluidos los cultivos transplantados como tomate y tabaco.

5 Además, los compuestos de esta invención donde O es ciano o metilo son útiles cuando se aplican como tratamientos foliares para el control de un amplio espectro de malas hierbas y arbustos indeseables en centros industriales, a lo largo del ferrocarril y en los derechos de paso, en almacenes, a lo largo de vallas, etc. Los compuestos también son adecuados a los tratamientos químicos foliares en regiones semiáridas y para el control de las malas hierbas en sistemas de producción de cultivos "sin arado".

10 Además, los compuestos de esta invención pueden ser utilizados para controlar el cerezo (Echinochloa crusgalli) que infesta los arrozales de todo el mundo y la avena loca (Avena fatua), Bromus tectorum y Bromus secalinus que infestan muchos triguales. Estos compuestos también controlan otras muchas malas hierbas.

15 La cantidad exacta de los compuestos de Fórmula I a utilizar en cualquier situación dada varía con el resultado final particular deseado, la aplicación implicada, la especie de cultivo y de mala hierba y el terreno implicado, la formulación utilizada, la forma de aplicación, las condiciones atmosféricas prevalentes, la densidad del follaje y factores similares. Como intervienen tantas variables, no es posible establecer una proporción de aplicación adecuada para todas las situaciones. En términos amplios, los compuestos de la invención se utilizan a niveles de alrededor de 0,05 a 15 kg, preferiblemente alrededor de 0,10 a 10 kg y todavía mejor alrededor de 0,25 a 5 kg por hectárea. Las proporciones más bajas dentro de estos límites se utilizan en general

20

25

30

1 en los terrenos más ligeros, terrenos bajos en materia orgánica o en situaciones donde no es necesaria una persistencia máxima.

5 La actividad herbicida de los compuestos de la invención fué descubierta en ensayos en invernadero. Los ejemplos dados a continuación ilustran la utilidad de estos compuestos.

EJEMPLO 63

10 En un medio de cultivo se siembran semillas de garranchuelo (Digitaria sp.), cerreig (Echinochloa crusgalli),  
avena loca (Avena fatua), Cassia tora, ipomea (Ipomoea sp.),  
15 cadillo (Xanthium sp.), sorgo, maíz, soja, arroz, trigo y tubérculos de juncia y se someten a un tratamiento de pre-emergencia con los productos químicos disueltos en un disolvente no fitotóxico. Al mismo tiempo, se rocían con los productos unas plantas de algodón de 5 hojas (incluidas las cotiledonarias), judías de huerta con la segunda o tercera hoja trifoliada en expansión, garranchuelo con 2 hojas,  
20 cerreig con 2 hojas, avena loca con 1 hoja, casia con 3 hojas (incluidas las cotiledonarias), ipomea con 4 hojas (incluidas las cotiledonarias), sorgo con 3 hojas, maíz con 3 hojas, soja con 2 hojas cotiledonarias, arroz con 2 hojas, trigo con 1-2 hojas y juncia con 3-5 hojas. Las plantas tratadas y los controles se mantienen en un invernadero durante 16 días y después se comparan todas las especies con los  
25 controles y se clasifica visualmente su respuesta al tratamiento.

30 Las clasificaciones para los compuestos ensayados por este procedimiento se encuentran en la Tabla I. La respuesta de las plantas se expresan en una escala que va desde

1 O = ningún daño hasta 10 = destrucción completa. Los símbo-  
los literales utilizados tienen los siguientes significa-  
dos: B = quemadura, G = retraso del crecimiento, C = necro-  
sis/clorosis, E = inhibición de la emergencia, D = desfo-  
5 liación y H = efecto formativo (malformación o tipo hor-  
monal).

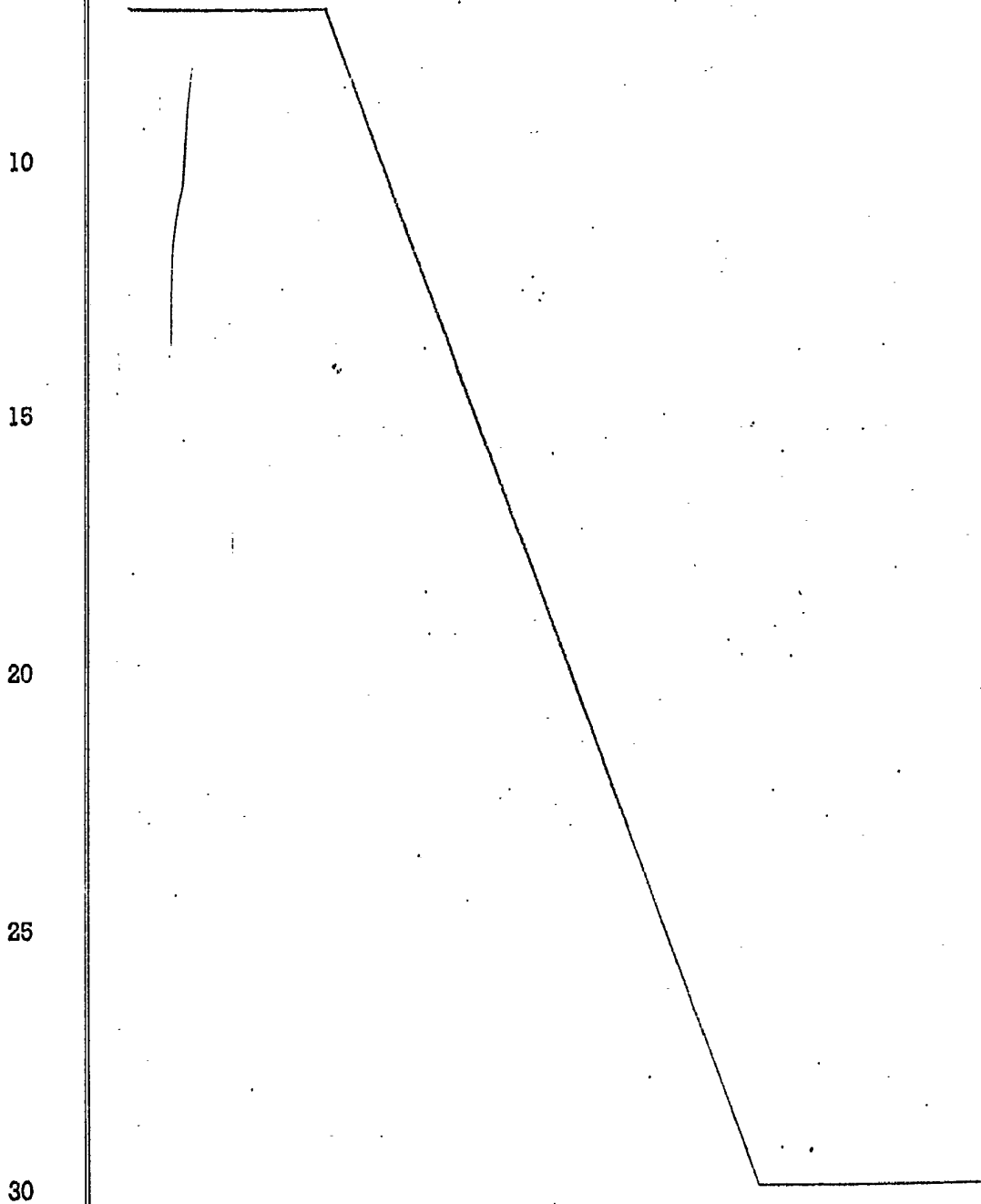
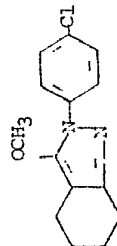
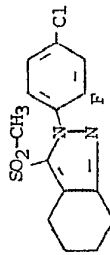
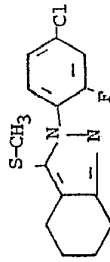
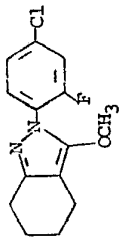


TABLE I

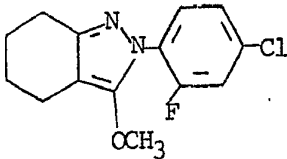
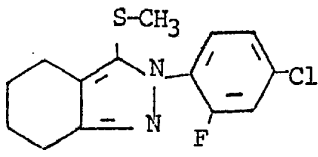
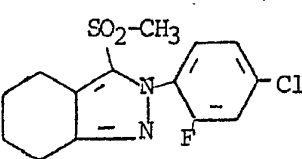
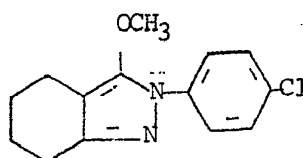
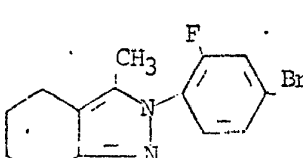
kg/Ha	Post-emergencia											Pre-emergencia														
	Algodón	Ipomea	Cadillo	Casía	Juncia real	Parranchuelo	Cereja	Avena loca	Trigo	Maiz	Soja	Aroz	Soroto	Ipomea	Cadillo	Casía	Juncia real	Parranchuelo	Cereja	Avena loca	Trigo	Maiz	Soja	Aroz	Soroto	
2	9B	9B	10B	10B	9B	4B	9B	10B	9B	7B	10B	9B	10B	10B	1C	9C	9C	2C	10C	10C	10C	9C	10C	9C	10C	10C
														5C												
0,4	8B	9B	7E	7B	5B	2B	8B	10B	6B	4B	4B	9B	5B	8B	5C	4C	0	2C	10	9C	7C	2C	5C	6C	9C	
	9D																									
0,4	9B	5B	9E	1B	1B	0	1B	2B	3B	1B	1B	1B	1B	1B	0	0	0	4C	4C	1C	3C	0	0	0	0	
	5D																									
2	9B	8B	8E	4B	4B	1B	5B	9B	5B	7B	5B	4B	4B	5B	0	0	0	0	10F	6C	5C	3C	2C	5C	1C	
	CD														9H							3H				
0,4	10E	9E	10	6E	2B	2B	8B	10E	9B	6B	6B	2B	2B	8B	2B	6B	2B	3H	5H	7C	8C	10F	2C	7C	7C	



POOR QUALITY

TABLE I

1  
5  
10  
15  
20  
25  
30

Compuesto	Post-emergencia														
	kg/Ha	Frijol enano	Algodón	Ipomea	Cadillo	Casia	Juncia real	Carranchuelo	Cerreja	Avena loca	Trigo	Maíz	Soja	Arroz	Sorgo
	2	9B	9B 10B	10B	9B	4B	9B 10B	9B	7B	10B	9B 10B	10I			
	0,4	8B	9B 9D	7B	7B 5B	2B	8B 10B	6B	4B	4B	9B	5B	8I		
	0,4	9B	5B 5D	9B	1B 1B	0	1B	2B	3B	1B	1B	1B	1B		
	2	9B	8B 6D	8B	4B 4B	1B	5B	9B	5B	7B	5B 9H	4B	4B		
	0,4	10B	9B 10B	6B	2B	2B	8B 10B	9B	6B	8B	3B	9B			

Pre-emergencia

Maiz	Soja	Arroz	Sorgo	Ipomea	Cadillo	Casia	Juncia real	Garranchuelo	Cerreig	Avena loca	Trigo	Maiz	Soja	Arroz	Sorgo
10B	9B	10B	10B	1C 5G	9C	9C	2C	10C	10C	10C	9C	9C	10C	9C	10C
4B	9B	5B	8B	5C	4C	0	0	2C	10	9C	7C	2C 8H	5C	6C	9C
1B	1B	1B	1B	0	0	0	0	4C	4C	1C	3C	0	0	0	0
5B 9H	4B	4B	5B	0	0	0	0	0	10F	6C	5C	3C 3H	2C	5C	1C
8B	3B	9B	4B	1C	1C	0	1C	3H	9H 1C	7C	8C	10F	2C	7C	7C





I (continuación)

Crisis										Pre-emergencia									
Cereales	Avena loca	Trigo	Maíz	Soja	Arroz	Sorgo	Ipomea	Cadillo	Casia	Juncia real	Garranchuelo	Cereales	Avena loca	Trigo	Maíz	Soja	Arroz	Sorgo	
3B	2B	1B	3B	8B	4B	3B	3H	0	6C	0	1C	9C	6C	6C	10C	3H	5C	6C	
9B	6B	5B	8B	9B	8B	10B	3G	3G	1C	0	9H	10C	9C	9C	9H 3C	8H	8C	9H 3C	
8B	3B	2B	3B	3B	4B	7B	1C	0	1C	0	0	9C	6G 1C	6G 2C	9H 3C	1C	1C	1C	
10B	2B	3B	6B	5B	7B	10B	0	0	3C	0	8C	9C	3C	4H	9H 2C	5C	2C	5C	



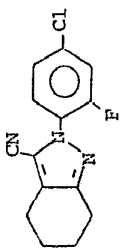


continuación)

Pre-emergencia

Avena loca	Trigo	Maíz	Soja	Arroz	Sorgo	Ipomea	Cadillo	Casia	Juncia real	Garranchuelo	Cerreia	Avena loca	Trigo	Maíz	Soja	Arroz	Sorgo
9B	7B	8B	10B	6B	8B	3B	10E	6G	0	9C	10C	9C	7C	9H 2C	5G	5C	8C
1B	1B	5B	6B	6B	9B	5G	4C	3C	5C	9H 1C	9C	9C	9C	9C	5H	9C	9C
3B	3B	7B	9B	7B	7B	0	1C	1C	0	6H 1C	9C	8C	8C	9C	0	9C	9H 2C
1B	2B	3B	3B	3B	6B	1C	0	1C	0	1C	7H 2C	1C	1C	4G 1C	0	1C	1C
1B	1B	5B	2B	2B	3B	0	0	0	0	3G	7H 2C	2C	2C	8H 1C	0	1C	2C

TABLA I (continuación)

Compuesto	Post-emergencia										Pre-emergencia																	
	kg/ha	Prifol enano	Algodón	Ipomoea	Cadillo	Casta	Tuncia real	Garranchuelo	Cerreja	Avena loca	Trinco	Maíz	Soja	Arroz	Soroto	Ipomea	Cadillo	Casta	Tuncia real	Garranchuelo	Cerreja	Avena loca	Trigo	Maíz	Soja	Arroz	Soroto	
 <chem>N#Cc1nc2c(c1)cccc2c3ccc(Cl)cc3F</chem>	0,4	9B	9B	9B	8B	7B	3B	9B	10B	9B	6B	9B	9B	7B	9B	0	10F	3G	0	10F	10E	10C	2C	9H	5H	6C	10C	
																							8H					

1

5

10

15

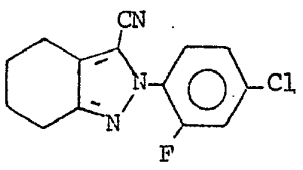
20

25

30

TABLA I (continuación)

1  
5  
10  
15  
20  
25  
30

Compuesto	Post-emergencia														
	kg/Ha	Frijol enano	Algodón	Ipomea	Cadillo	Casía	Juncia real	Garranchuelo	Cerreia	Avena loca	Trigo	Maíz	Soja	Arroz	Sorgo
	0,4	9B	9B 3D	9B	8B	7B	3B	9B	10B	9B	6B	9B	9B	7B	9E

I (continuación)

Emergencia										Pre-emergencia									
Cerreia	Avena loca	Trigo	Maiz	Soja	Arroz	Sorgo	Ipomea	Cadillo	Casia	Juncia real	Garrancuelo	Cerreia	Avena loca	Trigo	Maiz	Soja	Arroz	Sorgo	
3 10B	9B	6B	9B	9B	7B	9B	0	10E	3G	0	10E	10E	10C	2C 8H	9H	5H	6C	10C	

1

EJEMPLO 64

5

La Tabla II se incluye para ilustrar mejor la actividad biológica de los compuestos de esta invención. Los datos ilustran la eficacia herbicida de los compuestos con selectividad para un importante cultivo, arroz, y en algunos casos trigo.

10

Los compuestos de ensayo se aplicaron en un disolvente no fitotóxico a unas macetas llenas de tierra que contenían semillas de un arroz híbrido intermedio, arroz japonés, cereig (Echinochloa crusgalli), ipomea (Ipomoea sp.), trigo, avena loca (Avena fatua), bromo velloso (Bromus tectorum) y bromo secalino (Bromus secalinus). Además, se incluyeron semillas de índigo rizado (Aeschynomene virginica) en algunos casos, así como plantaciones establecidas (post-emergencia) de algunas o de todas las especies antes mencionadas. Las plantas se mantuvieron en un invernadero y al cabo de 3 semanas de la aplicación de los compuestos se realizó la clasificación visual de la respuesta de las plantas (como se ha descrito en la Tabla I).

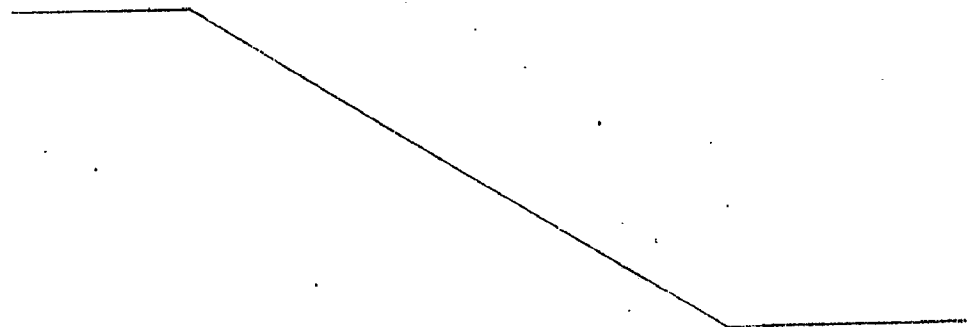
15

20

Debe observarse que estos compuestos a baja concentración eliminan virtualmente la vegetación indeseable, v.g. cereig pero ejercen un efecto relativamente escaso sobre los cultivos, v.g. arroz.

25

30







BLA II

cia Post-emergencia

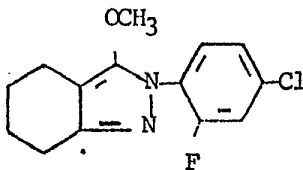
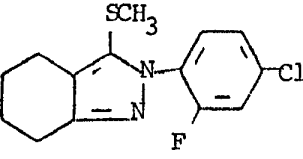
Trigo	Avena loca	Bromo veloso	Bromo secalino	Arroz intermedio	Arroz japonés	Cerreiá	Indigo rizado	Ipomea
				0	0	0	0	0
				0	0	0	0	4G
0	0	0	0					
0	0	0	0					
0	3G	3G	0					
0	0	6C	3G					
				0	0	0	-	4G
				0	0	7C	-	10C

1 La Tabla III se da para ilustrar mejor la actividad biológica de los compuestos de esta invención. Los datos ilustran la eficacia herbicida de los compuestos con selectividad para el arroz en un arrozal.

5 Se construye un arrozal utilizando una tina que contiene tierra y semillas de cerreig (Echinochloa crusgalli) y se transplanta a la tierra del arrozal unas plantas de arroz japonés cuando se encuentran en la fase de dos o tres hojas. El nivel del agua se mantiene algunos centímetros por encima de la superficie de la tierra. Se aplican muestras de ensayo directamente al agua del arrozal y la clasificación de la respuesta de las plantas se realiza de 3 a 6 semanas más tarde.

15 Se observará que estos compuestos a una baja proporción de aplicación controlan la vegetación indeseable, v.g. cerreig, y no dañan al arrozal a muchas veces esa proporción.

TABLA III

	Propor- ción, kg <u>I.A./Ha</u>	Arroz ja <u>ponés</u>	<u>Cerreig</u>
	1/32	0	10C
	1/16	0	10C
	1/8	0	10C
	1/32	0	8G
	1/16	0	8G
	1/8	0	9G
	1/4	0	10C

30

EJEMPLO 66

La siguiente Tabla IV se incluye para ilustrar la actividad biológica de los compuestos de esta invención. Los datos ilustran la eficacia herbicida de los compuestos con selectividad para dos importantes cultivos, arroz y trigo.

Los compuestos de ensayo se aplicaron en un disolvente no fitotóxico a unas macetas de tierra que contenían semillas de un arroz híbrido intermedio, arroz japonés, cereig (Echinochloa crusgalli), ipomea (Ipomoea sp.), avena loca (Avena fatua), bromo velloso (Bromus tectorum) y bromo secalino (Bromus secalinus). Además, en algunos casos se incluyeron semillas de mostaza silvestre (Brassica arvensis) y cogia (Kochia scoparia), así como plantaciones establecidas (post-emergencia) de algunas o de todas las especies antes mencionadas. Las plantas se mantuvieron en un invernadero y generalmente las clasificaciones visuales de la respuesta de las plantas (como se describe en el Ejemplo 63) se realizaron de 3 a 4 semanas después de la aplicación.

Debe observarse que, en general, estos compuestos a baja concentración eliminan virtualmente la vegetación indeseable, v.g. cereig, pero ejercen un efecto relativamente pequeño sobre los cultivos, v.g. arroz. Cuando las proporciones de aplicación fueron demasiado bajas para presentar actividad herbicida, puede hacerse referencia a la Tabla I.

25

30

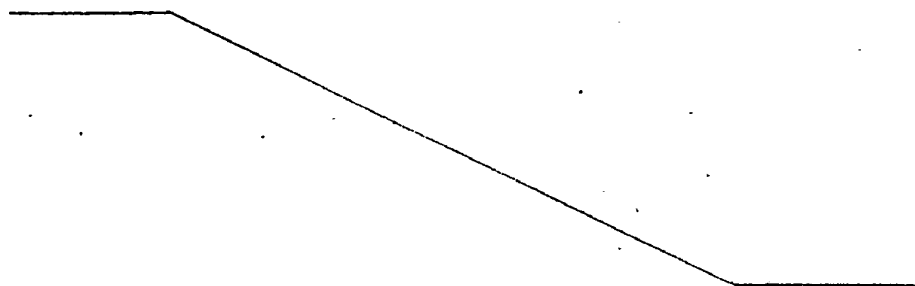
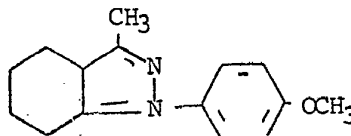
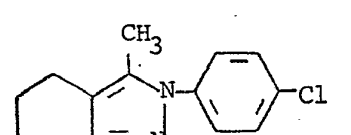
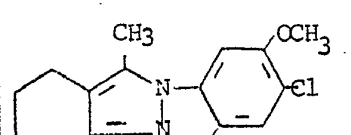
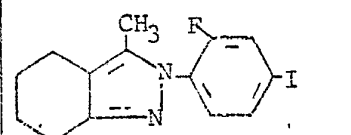




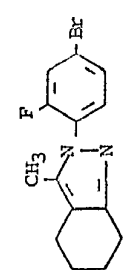
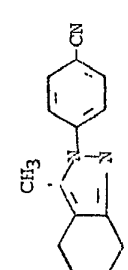
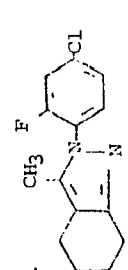

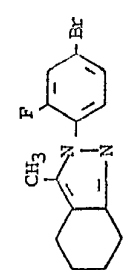
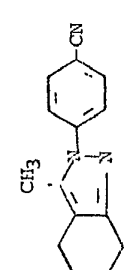
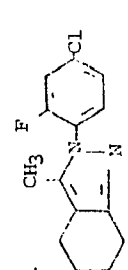

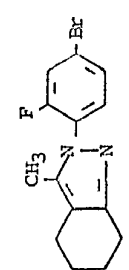
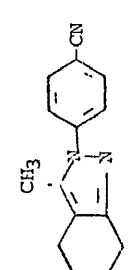
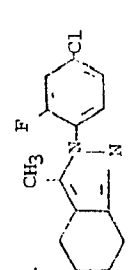

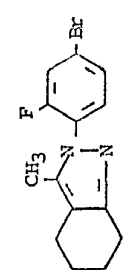
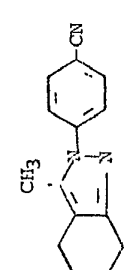
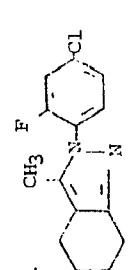
TABLA IV

1	5	Compuesto	kg F.A./Ha	Pre-emergencia											
				Arroz intermedio	Arroz japonés	Cerreia	Ipomea	Trigo	Avena loca	Bromo veloso	Bromo secalino	Montaza silvestre	Cogia		
10	Y		1/4	0	0	1G	0								
			1	0	0	5G	0								
20			1/4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3C	7C	
			1/2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4C	7C	
			2	3G	1C	10C	0	0	6G	10C	9C	-	-		
25			1/8	0	0	0	0	0	0	0	0	0			
			1/4	-	0	0	-	0	0	0	0				
			1/2	0	0	0	0	0	0	0	0				
			1	0	0	8C	0	0	2C	0	0				
30			1/4	0	0	0	0	0	0	0	0				
			1/2	0	0	4C	0	0	0	0	0				
			1	0	0	9C	0	0	0	0	0				
			2	0	0	10C	0	1C	2C	1C	1C				

A IV

				Post-emergencia									
Bromo velloso	Bromo secalino	Mostaza silvestre	Coqia	Arroz intermedio	Arroz japonés	Cerrea	Ipomea	Trigo	Avena loca	Bromo velloso	Bromo secalino	Mostaza silvestre	Coqia
				0	0	0	0						
				0	0	2C	0						
0	0	3C	7C	0	0	0	-	0	0	0	0	4B	9B
0	0	4C	7C	0	0	0	-	0	0	0	0	1B	9B
10C	9C	-	-	0	0	9B	-	0	0	0	0	10B	10B
0	0			0	0	0	5B	0	0	0	0		
0	0			0	0	0	5B	0	0	1B	1B		
0	0			0	2B	0	5B	0	0	3B	3B		
0	0			1B	3B	3B	5B	1B	1B	3B	3B		
0	0			0	0	1B	0	0	0	0	0		
0	0			0	0	6B	0	0	0	4B	1B		
0	0			0	0	7B	5B	0	0	6B	3B		
0	1C			1B	2B	10B	9B	1B	4B	8B	3B		

TABEL IV (continuación)

Compuesto	Pre-emergencia										Post-emergencia										
	Arroz intermedio	Arroz japonés	Cerrea	Ipomea	Trigo	Avena loca	Bromo vellosa	Bromo secalino	Postaza silvestre	Coafa	Arroz intermedio	Arroz japonés	Cerrea	Ipomea	Trigo	Avena loca	Bromo vellosa	Bromo secalino	Postaza silvestre	Coafa	
	1/32	-	-	-	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	1/16	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	1/4	0	0	8C	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	1/2	0	0	9C	10C	0	3C	0	6C	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	1/2	0	0	1H	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	1	0	0	8G	0	0	1C	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	2	0	0	8C	5G	1C	4C	2G	3G	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	4	-	2C	10C	5G	1C	7C	5G	5G	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	1/64	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	1/32	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	1/16	0	0	9C	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	1/8	-	-	10C	5G	0	9C	8C	6C	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	1/4	2C	2C	10C	6G	3G	9C	9C	9C	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	1	0	0	5C	0	0	0	1C	2C	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	4	0	0	3G	10C	0	0	4C	8C	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

1

5

10

15

20

25

30



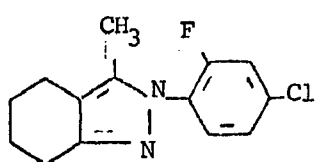


EJEMPLO 67

La siguiente Tabla V se incluye para ilustrar adicionalmente la actividad biológica de los compuestos de esta invención. Los datos ilustran la eficacia herbicida de los compuestos con selectividad para el arroz en arrozales.

Se construye un arrozal empleando una tina que contiene tierra y semillas de cerreig (Echinochloa crusgalli) y plantas de arroz japonés que se transplantaron a la tierra del arrozal cuando se encontraban en la fase de 3 o 4 hojas. El nivel de agua se mantuvo a unos centímetros por encima de la superficie de la tierra. La muestra de ensayo se aplicó directamente al agua del arrozal y la clasificación de la respuesta de las plantas (como se describe en el Ejemplo 63) se realizó unas 3 semanas más tarde.

TABLA V

	Proporción, kg I.A./Ha	Arroz ja. ponés	Cerreig
	1/32	0	8G

Debe observarse que la vegetación indeseable, v.g. cerreig, fué controlada a una proporción de aplicación muy baja con poco o ningún daño para el cultivo, v.g. arroz.

EJEMPLO 68

En la Tabla VI se dan los resultados de un ensayo de post-emergencia utilizando macetas de plástico llenas de una arcilla arenosa Fallsington con semillas de soja, algodón, alfalfa, maíz, arroz, trigo, sorgo, gordolobo (Abutilon

1 theophrasti), sesbania (Sesbania exaltata), casia (Cassia  
tora), ipomea (Ipomoea sp.), hierba talpera (Datura stramonium),  
cadillo (Xanthium pensylvanicum), garranchuelo (Digitaria sp.)  
juncia real (Cyperus rotundus), cerreig (Echinochloa crusgalli).

5 almorejo gigante (Setaria faberi) y avena loca (Avena fatua).

Diez y ocho días después de la siembra, las plantas jóvenes  
y la tierra alrededor de las mismas se roció totalmente con  
el producto químico de ensayo disuelto en un disolvente no  
fitotóxico. Catorce días después del tratamiento se compara-  
ron todas las especies con los controles no tratados y se  
10 clasificó visualmente su respuesta al tratamiento.

En la Tabla VII, un ensayo de pre-emergencia, la mues-  
tra de ensayo se aplicó como pulverización total en un disol-  
vente no fitotóxico a unas macetas de tierra que contenían  
15 semillas de un arroz híbrido intermedio, un arroz japonés,  
cerreig (Echinochloa crusgalli), ipomea (Ipomoea purpurea),  
trigo, avena loca (Avena fatua), Bromus tectorum y Bromus  
secalinus. Las macetas se mantuvieron en un invernadero y  
las plantas resultantes se evaluaron 14 días después de la  
20 aplicación.

20

25

30

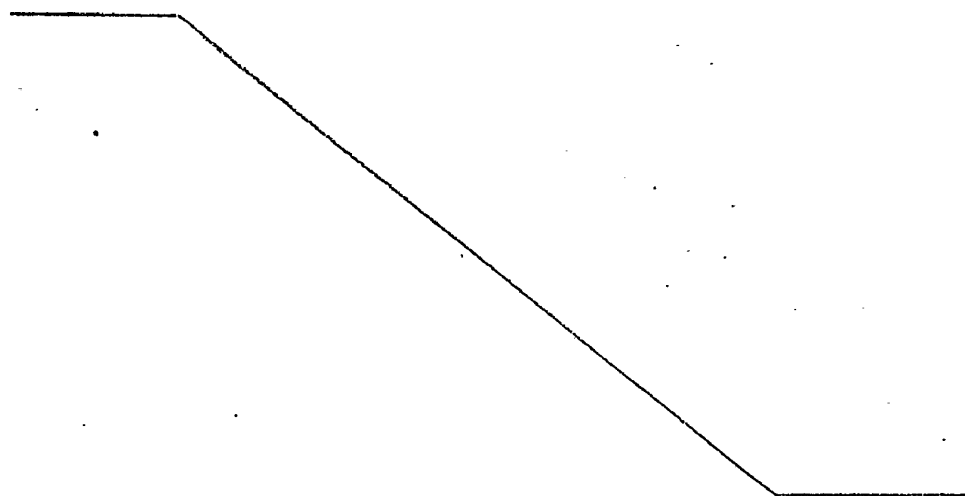
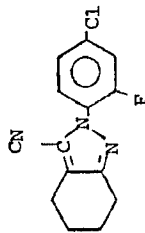


TABLA VI

Tratamiento sobre la tierra y el follaje

Compuesto	Soya	Porolobo	Sesbania	Casta	Algodón	Ipomea	Alfalfa	Hierba talpera	Maiz	Garranchuelo	Arroz	Juncia real	Cerealg	Trigo	Almorejo gigante	Avena loca	Sorgo
-----------	------	----------	----------	-------	---------	--------	---------	----------------	------	--------------	-------	-------------	---------	-------	------------------	------------	-------

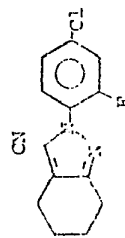
Kg I.A./Ha



0,125	0	-	4B	2B	9B	1B	2B	10B	2B	2B	0	0	3B	3B	0	2B	3B
0,5	4B	10B	10B	2B	10B	5B	7B	10B	2B	4B	2B	2B	6B	5B	5B	3B	5B

TABLA VII

Compuesto	Kg I.A./Ha	Arroz intermedio	Arroz japonés	Cerealg	Ipomea	Trigo	Avena loca	Bravo velloso	Bravo secalino
-----------	------------	------------------	---------------	---------	--------	-------	------------	---------------	----------------



1/16	0	0	0	1C	0	0	1C	1C	0
1/8	0	0	0	8C	0	0	5C	5C	5C
1/4	0	0	0	9C	0	1C	8C	9C	8C
1/2	0	0	0	10C	0	2C	9C	10C	9C

TABLA VI

Tratamiento sobre la tierra y el

1

5

10

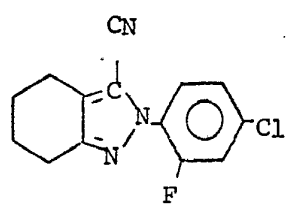
15

20

25

30

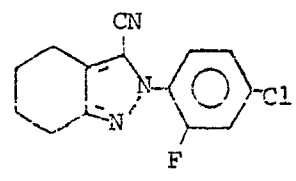
Compuesto	kg I.A./Ha	Soja	Cordolobo	Sesbania	Casia	Algodón	Ipomea	Alfalfa	Hierba talpera	Maiz	Cañanchuelo
-----------	------------	------	-----------	----------	-------	---------	--------	---------	----------------	------	-------------



0,125	0	-	4B	2B	9B	1B	2B	10B	2B	2B	0
0,5	4B	10B	10B	2B	10B	5B	7B	10B	2B	4B	2E

TABLA VII

Compuesto	kg I.A./Ha	Arroz intermedio	Arroz japonés	Cereig	Ipomea
-----------	------------	------------------	---------------	--------	--------



1/16	0	0	1C	0
1/8	0	0	8C	0
1/4	0	0	9C	0
1/2	0	0	10C	0

TABLA VI

sobre la tierra y el follaje

Alfalfa	Hierba talpera	Maiz	Garranchuelo	Arroz	Juncia real	Cerreig	Trigo	Almorejo gigante	Avena loca	Sorgo
2B	10B	2B	2B	0	0	3B	3B	0	2B	3B
7B	10B	2B	4B	2B	2B	6B	5B	5B	3B	5B

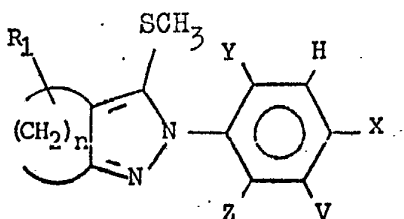
TABLA VII

Cerreig	Ipomea	Trigo	Avena loca	Bromo vellosa	Bromo secalino
1C	0	0	1C	1C	0
8C	0	0	5C	5C	5C
9C	0	1C	8C	9C	8C
10C	0	2C	9C	10C	9C

1 En resumen, la Patente de Invención que se solli-  
cita deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

5 1. Un procedimiento para la preparación de ci-  
cloalcanapirazoles de fórmula:



10 donde

n es 3, 4 ó 5;

$R_1$  es H o  $-CH_3$ ;

15 V es H, F, Cl;

X es F, Cl, Br, I,  $-CN$  u  $-OCH_3$ ;

Y es H, F o Cl y

Z es H o F;

con las siguientes condiciones:

20 (a) cuando n es 3,  $R_1$  es H;

(b) cuando n es 5, Y es H o F, X es F, Cl o Br, cada uno  
de los radicales  $R_1$ , Z y V es H y m es 0;

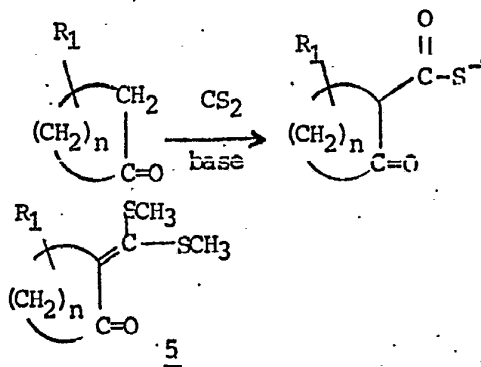
(c) cuando V es F o Cl, X es F, Cl o Br y Z es H;

cuyo procedimiento consiste en:

25 a) hacer reaccionar unacicloalcanona con disulfuro de car-  
bono en condiciones alcalinas, seguido de alquilación  
para obtener un compuesto de fórmula:

30

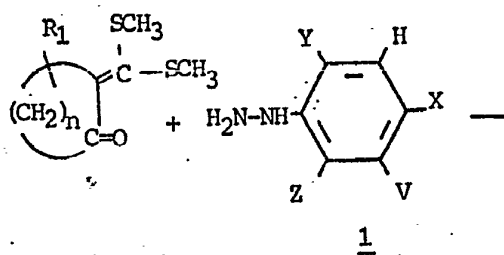
1



5

b) condensar el compuesto anterior con una hidrazina aromática de fórmula:

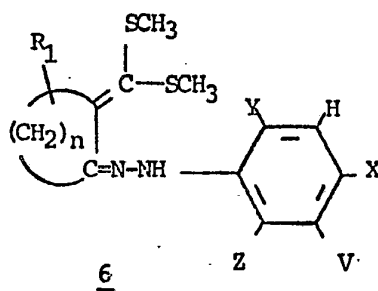
10



15

para obtener una arilhidrazona de fórmula:

20

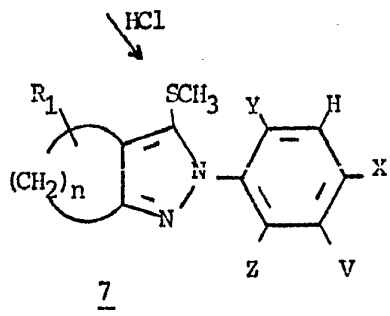


25

c) hacer reaccionar el compuesto anterior con ácido clorhídrico para producir la ciclación a los compuestos y formar un 3-metiltiopirazol de fórmula:

30

1



5

10

d) opcionalmente oxidar la función metiltio del compuesto anterior con ácido m-cloroperbenzoico.

15

2. El procedimiento de la reivindicación 1, donde n es 3 ó 4.

3. El procedimiento de la reivindicación 1, donde Y es H o F y V y Z son ambos H.

4. El procedimiento de la reivindicación 1, donde R<sub>1</sub> es H.

5. El procedimiento de la reivindicación 1, donde n es 3 ó 4 y R<sub>1</sub> es H.

20

6. El procedimiento de la reivindicación 1, donde n es 4; X es F, Cl o Br; Y es H o F y cada uno de los radicales R<sub>1</sub>, V y Z es H.

7. El procedimiento de la reivindicación 1: 2-(4-cloro-2-fluorfenil)-3-metiltio-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol.

25

8. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE CICLOALCANAPIRAZOLES".

30

1                    Todo conforme queda descrito y reivindicado en  
la presente Memoria descriptiva, que consta de ciento dos  
páginas mecanografiadas.

5                    Madrid, 14 de enero de 1977

BERNARDO UNGRIA

P. P.



10

15

20

25

30